

JP1996143568A

10/075954  
09/13/04

1996-6-4

**Bibliographic Fields**

**Document Identity**

(19) 【発行国】

日本国特許庁 ( J P )

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) 【公報種別】

公開特許公報 ( A )

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) 【公開番号】

特開平 8 - 1 4 3 5 6 8

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 8 - 143568

(43) 【公開日】

平成 8 年 ( 1 9 9 6 ) 6 月 4 日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1996 (1996) June 4 days

**Public Availability**

(43) 【公開日】

平成 8 年 ( 1 9 9 6 ) 6 月 4 日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1996 (1996) June 4 days

**Technical**

(54) 【発明の名称】

ピリドピリミジン誘導体及びそれを含有する  
医薬組成物

(54) [Title of Invention]

**PYRIDO PYRIMIDINE DERIVATIVE AND MEDICINE  
COMPOSITION WHICH CONTAINS THAT**

(51) 【国際特許分類第 6 版】

C07D471/04 118 Z

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

C07D471/04 118 Z

A61K 31/505 ADP

A61K 31/505 ADP

AED

AED

【請求項の数】

8

[Number of Claims]

8

【出願形態】

O L

[Form of Application]

OL

【全頁数】

2 4

[Number of Pages in Document]

24

**Filing**

【審査請求】

未請求

[Request for Examination]

Unrequested

(21) 【出願番号】

(21) [Application Number]

USPN: 10/075,954; FILED: 02/12/2002  
ART UNIT: 1624; INVENTORS: Andrianjara  
DOCKET NO. A0000476-01-CFP

BEST AVAILABLE COPY

特願平 6 - 2 8 7 6 2 6

Japan Patent Application Hei 6 - 287626

(22) 【出願日】

(22) [Application Date]

平成 6 年 ( 1 9 9 4 ) 1 1 月 2 2 日

1994 (1994) November 22 days

**Parties****Applicants**

(71) 【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

0 0 0 1 0 9 5 4 3

000109543

【氏名又は名称】

[Name]

テルモ株式会社

**TERUMO CORPORATION (DB 69-054-3319 )**

【住所又は居所】

[Address]

東京都渋谷区幡ヶ谷 2 丁目 4 4 番 1 号

Tokyo Prefecture Shibuya-ku Hatagaya 2-44-1

**Inventors**

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

佐藤 博子

Sato Hiroko

【住所又は居所】

[Address]

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1 5 0 0 番地  
テルモ株式会社内Inside of Kanagawa Prefecture Ashigarakami-gun  
Nakai-machi Inokuchi No. 1500 Terumo Corporation (DB  
69-054-3319 )

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

杉崎 美好

Sugizaki Miyoshi

【住所又は居所】

[Address]

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1 5 0 0 番地  
テルモ株式会社内Inside of Kanagawa Prefecture Ashigarakami-gun  
Nakai-machi Inokuchi No. 1500 Terumo Corporation (DB  
69-054-3319 )

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

宮岡 象三

Miya Oka elephant three

【住所又は居所】

[Address]

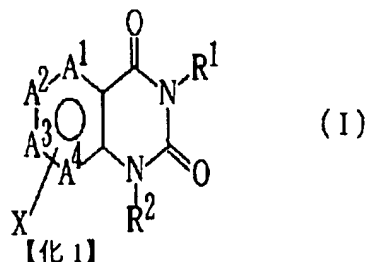
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1 5 0 0 番地  
テルモ株式会社内Inside of Kanagawa Prefecture Ashigarakami-gun  
Nakai-machi Inokuchi No. 1500 Terumo Corporation (DB  
69-054-3319 )

**Abstract**

(57) 【要約】

## 【構成】

1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸などの一般式(I)で表されるピリドピリミジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物。



式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>は一者が-N=基、他三者は-CH=基を示し、Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基など、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup>(R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は水素あるいは炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す)などを示す。

## 【効果】

血糖降下作用及びAR阻害作用を有し、糖尿病に有効である。

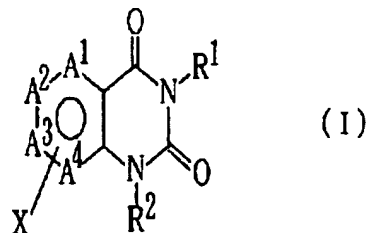
**Claims**

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式(I)で表されるピリドピリミジン誘導体。

## 【化 1】



69-054-3319)

(57) [Abstract]

[Constitution]

1 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido pyrimidine derivative which is displayed with [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- acetic acid or other General Formula (I ) and medicine composition. which contains that

[Chemical Formula 1]

In Formula, as for A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup> one person -N=, as for other three -CH= shows, as for X, shows R<sup>1</sup> and as for R<sup>2</sup> such as hydrogen atom、 halogen atom、 lower alkyl group -R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> shows alkylene group of carbon number 1 to 3, R<sup>4</sup> shows hydrogen or carbon number 1 to 8 lower alkyl group. ) etc.

[Effect(s)]

It possesses blood glucose lowering action and ARinhibition, it is effective to diabetes.

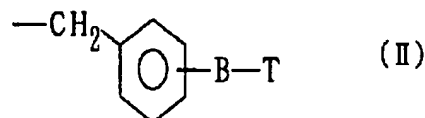
[Claim(s)]

[Claim 1]

pyrido pyrimidine derivative. which is displayed with General Formula (I )

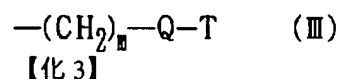
[Chemical Formula 1]

[式(I)中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  は任意の一者が排他的に-N=基を示し、他三者は-CH=基を示す。X は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロアルキル基を示す。 $R^1$ 、 $R^2$  は排他的に- $R^3$ -COOR<sup>4</sup>( $R^3$  は炭素数 1 乃至 3 のアルキレン基を示し、 $R^4$  は水素あるいは炭素数 1 乃至 8 の低級アルキル基を示す)、あるいは一般式(II)または(III)で表される基である。]



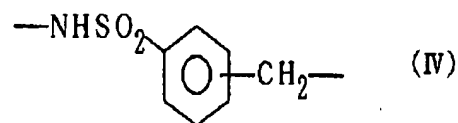
【化 2】

[式(II)中、B はメチレン基、あるいは式(IV)で表される二価の基、T は弱酸性水素を有する複素環の基を示す。]



【化 3】

[式(III)中、m は 1 乃至 8 の整数を示し、Q は式(IV)で表される二価の基、T は弱酸性水素を有する複素環の基を示す。]



【化 4】

[式(IV)中、-CH<sub>2</sub>-基と、-NHSO<sub>2</sub>-基の芳香環上の接合位置関係は、1,2-、1,3-、または 1,4-である。]

## 【請求項 2】

一般式(II)にいう T が、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であり、B がメチレン基である請求項 1 に記載のピリドピリミジン誘導体。

## 【請求項 3】

[In Formula (I), as for  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  one person of option -N= shows basis in exclusive, other three -CH= shows. X shows hydrogen atom、halogen atom、lower alkyl group、lower alkoxy group、or haloalkyl group.  $R^1$ 、 $R^2$  - $R^3$ -COOR<sup>4</sup> ( $R^3$  shows alkylene group of carbon number 1 to 3,  $R^4$  shows hydrogen or carbon number 1 to 8 lower alkyl group. ), or General Formula (II) or is group which is displayed with (III) in exclusive. ]

[Chemical Formula 2]

[In Formula (II), as for B as for bivalent group、T which is displayed with methylene group、or Formula (IV) basis of heterocycle which possesses the weak acidity hydrogen is shown. ]

[Chemical Formula 3]

[In Formula (III), m shows integer of 1 to 8, as for the Q as for bivalent group、T which is displayed with Formula (IV) shows the basis of heterocycle which possesses weak acidity hydrogen. ]

[Chemical Formula 4]

[In Formula (IV), -CH<sub>2</sub>- basis and -NHSO<sub>2</sub>- joining position relationship on aromatic ring is, 1 and 2 -, 1 and 3 -, or 1 and 4 -. ]

## [Claim 2]

T which is said to General Formula (II), with 2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl group, the pyrido pyrimidine derivative. which is stated in Claim 1 where B is methylene group

## [Claim 3]

一般式(II)にいう T が、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であり、B が一般式(IV)で表される基である請求項 1 に記載のピリドピリミジン誘導体。

【請求項 4】

一般式(III)にいう T が、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であり、Q が一般式(IV)で表される基である請求項 1 に記載のピリドピリミジン誘導体。

【請求項 5】

請求項 1 に記載のピリドピリミジン誘導体を含有してなる医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 2 に記載のピリドピリミジン誘導体を含有してなる医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 3 に記載のピリドピリミジン誘導体を含有してなる医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 4 に記載のピリドピリミジン誘導体を含有してなる医薬組成物。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、新規なピリドピリミジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物に関する。

さらに詳しくは血糖降下作用およびアルドースリダクターゼ阻害作用を併せ持つピリドピリミジン誘導体、及びそれを含有する糖尿病性白内障、網膜症、神経障害、腎障害などの糖尿病における各種合併症の予防および治療に有用な医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術及びその問題点】

糖尿病治療薬としては、早くからインスリン製剤が知られ、使用されてきた。

その後経口血糖降下剤として種々のビグアナイド系化合物やスルホニルウレア系化合物が

T which is said to General Formula (II ), with 2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl group , the B being General Formula (IV ), pyrido pyrimidine derivative。 which is stated in Claim 1 which is a group which is displayed

[Claim 4]

T which is said to general formula (III ), with 2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl group , the Q being General Formula (IV ), pyrido pyrimidine derivative。 which is stated in Claim 1 which is a group which is displayed

[Claim 5]

Containing pyrido pyrimidine derivative which is stated in Claim 1 , medicine composition。 which becomes

[Claim 6]

Containing pyrido pyrimidine derivative which is stated in Claim 2 , medicine composition。 which becomes

[Claim 7]

Containing pyrido pyrimidine derivative which is stated in Claim 3 , medicine composition。 which becomes

[Claim 8]

Containing pyrido pyrimidine derivative which is stated in Claim 4 , medicine composition。 which becomes

[Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application]

this invention regards novel pyrido pyrimidine derivative and medicine composition which contains that.

Furthermore as for details it regards useful medicine composition in the prevention and treatment of various accompanying disease in pyrido pyrimidine derivative、 which has blood glucose lowering action and aldose reductase inhibition and diabetic cataract、 retinopathy、 nerve disorder、 kidney disorder or other diabetes which contains that.

[0002]

{Prior Art and its Problems }

As diabetes treatment drug, insulin formulation was known from early on, was used.

After that various biguanide compound and sulfonyl urea compound were developed as oral blood glucose lowering

開発され用いられてきた。

しかしながらこれらの化合物には問題がある。

即ちインスリン製剤は現在のところ注射剤として使用されており、軽減されているとはいえ、その使用時における不便さは患者にとって大きな負担となっている。

また、経口血糖降下剤には、乳酸アシドーシスや重篤な低血糖といった副作用がみられ、毒性が低く、有効な糖尿病治療薬の開発が望まれている。

血糖降下剤に関連する先行技術としては、USP4572912 号、USP4645617 号および USP4687777 号等が知られている。

#### 【0003】

近年、糖尿病合併症の発症機序として、組織内ソルビトールの蓄積、増加が注目され、グルコースなどのアルドースを還元してソルビトールに変換する酵素であるアルドースリダクターゼの活性を阻害する化合物が白内障、網膜症、神経障害、腎障害の治療に有用であることが文献上示唆されている[ケイ・エッチ・ギャバイ、エヌ・スパック、エス・ルーら、メタボリズム (K.H. Gabbay, N. Spack, N. Loo, et al. Metabolism), 28(Suppl.1), 471-476, 1979 年、デイ・ドボルレーニク、エヌ・シマルド・デキューエスネ、エム・クラミら、サイエンス (D. Dvornik, N. Simard-Dequesne, M. Krami, et al. Science), 182, 1146-1148, 1973 年、ジェイ・エッチ・キノシタ、デイ・ドボルレーニク、エム・クラミら、バイオキミカ・バイオフィジカ・アクタ (J.H. Kinoshita, D. Dvornik, M. Krami, et al. Biochem. Biophys. Acta), 158, 475-475, 1968 参照]。

これらのことよりアルドースリダクターゼ (AR) 阻害剤の開発が進められている。

AR 阻害剤に関連する先行技術としては、USP4734419 号、EP 特許 47109 号、WO9212979 号等が知られている。

#### 【0004】

しかしながら、AR 阻害剤はあくまでも糖尿病合併症の対症療法剤であり、糖尿病そのものの治療効果は低いと考えられている。

agent and were used.

But there is a problem in these compound .

Namely insulin formulation is used, at present as injectable it is lightened with say, inconvenience at that use time has become great burden for patient.

In addition, you can see side effect such as lactic acidosis and severe hypoglycemia in oral blood glucose lowering agent , toxicity is low, development of effective diabetes treatment drug is desired.

United States Patent 4572912 number, United States Patent 4645617 number and United States Patent 4687777 number etc are known as prior art which it is related to blood glucose lowering agent.

#### [0003]

Recently, as pathogenic mechanism of diabetes accompanying disease, compilation, increase of sorbitol inside tissue is observed, reduces glucose or other aldose and compound which activity of aldose reductase which is a enzyme which is converted to the sorbitol inhibition is done is useful in treatment of cataracts, retinopathy, nerve disorder, kidney disorder, on the literature is suggested , [K. \* etching \* GABA I and N. \* S pack, S. \*ルー and others, meta ボ rhythm (K.H. Gabbay, N. Spack, N. Loo, et al. Metabolism ), 28 (Suppl.1 ), 471 - 476, 1979 years, D \* ドボ Lunik, N. \* sima jp11 ドーデ queue/cue S. ネ, M \* ク rami and others, Science (D. Dvornik, N. Simard-Dequesne, M. Krami, et al. Science ), 182, 1146 -1148 and 1973, J \* etching \* Kinoshita, D \* ドボ Lunik, M \* ク rami and others, bio your n. bio フィ di n. Acta (J.H. Kinoshita, D. Dvornik, M. Krami, et al. Biochem. Biophys. Acta ), 158, 475 - 475 and 1].

Development of aldose reductase (AR ) inhibitor is advanced from these things.

United States Patent 4734419 number, European Patent patent 47109 number and WO 9212979 number etc are known as prior art which it is related to AR inhibitor.

#### [0004]

But, as for AR inhibitor with symptomatic therapy agent of diabetes accompanying disease, as for remedial effect of diabetes itself it is thought even with あ dark circle that it is low.

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

したがって糖尿病、加えては糖尿病合併症の根本的な治療には血糖降下剤が必要であり、さらには AR 阻害作用を併せ持つ血糖降下剤の開発が望まれている。

【0006】

【課題を解決するための手段】

発明者らは、かかる状況に鑑み鋭意研究を継続した結果、新規なピリドピリミジン誘導体が該要請を満たすものであることを見だし、本発明を完成するに至った。

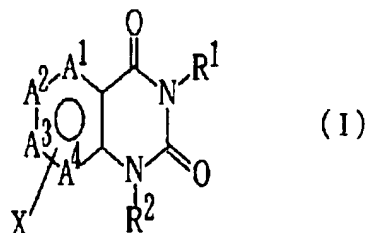
上述した本発明とは以下の通りである。

【0007】

(1)一般式(I)で表されるピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物。

【0008】

【化 5】



【0009】

[式(I)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>は任意の二者が排他的に、-N=基を示し、他三者は、-CH=基を示す。Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロアルキル基を示す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は排他的に、-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup>(R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は水素あるいは炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す)、あるいは一般式(II)または(III)で表される基である。]

【0010】

【化 6】

[0005]

[Problems to be Solved by the Invention]

Therefore diabetes, adding, blood glucose lowering agent being necessary in fundamental treatment of diabetes accompanying disease, furthermore development of blood glucose lowering agent which has ARinhibition is desired.

[0006]

[Means to Solve the Problems]

You considered inventors, to this condition and result of continuing diligent research is something where novel pyrido pyrimidine derivative satisfies said request, you discovered, this invention reached to completion.

this invention which description above is done as follows is.

[0007]

solvent affinitive substance. of hydrate, addition salt of solvent affinitive substance, addition salt of hydrate, metal salt of pyrido pyrimidine derivative, and its metal salt, addition salt, hydrate, solvent affinitive substance, metal salt which are displayed with (1) General Formula (I)

[0008]

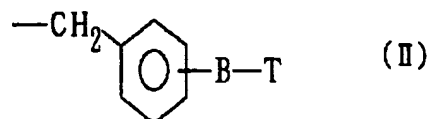
[Chemical Formula 5]

[0009]

[In Formula (I), as for A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> one person of option in the exclusive, -N= shows basis, other three -CH= shows basis. X shows hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy group, or haloalkyl group. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> in exclusive, -R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> shows alkylene group of carbon number 1 to 3, R<sup>4</sup> shows hydrogen or carbon number 1 to 8 lower alkyl group.), or General Formula (II) or is group which is displayed with (III).]

[0010]

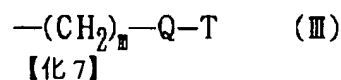
[Chemical Formula 6]



【0011】

[式(II)中、B はメチレン基、あるいは式(IV)で表される二価の基、T は弱酸性水素を有する複素環の基を示す。]

【0012】

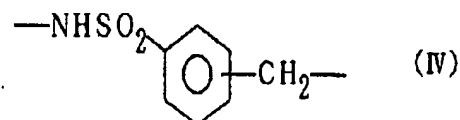


【0013】

[式(III)中、m は 1 乃至 8 の整数を示し、Q は式(IV)で表される二価の基、T は弱酸性水素を有する複素環の基を示す。]

【0014】

【化8】



【0015】

[式(IV)中、 $\text{—CH}_2\text{—}$ 基と、 $\text{—NHSO}_2\text{—}$ 基の芳香環上の接合位置関係は、1,2-、1,3-、または 1,4-である。]

【0016】

(2)一般式(II)にいう T が、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であり、B がメチレン基である上記(1)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物。

【0017】

(3)一般式(II)にいう T が、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であり、B が一般式(IV)で表される基である上記(1)に記載のピリドピリ

[0011]

[In Formula (II), as for B as for bivalent group, T which is displayed with methylene group, or Formula (IV) basis of heterocycle which possesses the weak acidity hydrogen is shown.]

[0012]

[Chemical Formula 7]

[0013]

[In Formula (III), m shows integer of 1 to 8, as for the Q as for bivalent group, T which is displayed with Formula (IV) shows the basis of heterocycle which possesses weak acidity hydrogen.]

[0014]

[Chemical Formula 8]

[0015]

[In Formula (IV),  $\text{—CH}_2\text{—}$  basis and  $\text{—NHSO}_2\text{—}$  joining position relationship on aromatic ring is, 1 and 2 -, 1 and 3 -, or 1 and 4 -.]

[0016]

T which is said to (2) General Formula (II), with 2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl group, the solvent affinitive substance, of hydrate, addition salt of solvent affinitive substance, addition salt of hydrate, metal salt of pyrido pyrimidine derivative, and its metal salt, addition salt, hydrate, solvent affinitive substance, metal salt which are stated in above-mentioned (1) where B is methylene group

[0017]

T which is said to (3) General Formula (II), with 2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl group, the B being General Formula (IV), solvent affinitive substance, of hydrate, addition salt



ミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物。

【0018】

(4)一般式(III)にいう T が、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であり、Q が一般式(IV)で表される基である上記(1)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物。

【0019】

(5)上記(1)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物を含有してなる医薬組成物。

【0020】

(6)上記(2)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物を含有してなる医薬組成物。

【0021】

(7)上記(3)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物を含有してなる医薬組成物。

【0022】

(8)上記(4)に記載のピリドピリミジン誘導体、及びその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物を含有してなる医薬組成物。

【0023】

本発明の一般式(I)のピリドピリミジン誘導体においてハロゲン原子としては、例えばフッ

of solvent affinitive substance、 addition salt of the hydrate、 metal salt of pyrido pyrimidine derivative、 and its metal salt、 addition salt、 hydrate、 solvent affinitive substance、 metal salt which are stated in the above-mentioned (1) which is a group which is displayed

[0018]

T which is said to (4) general formula (III), with 2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl group, the Q being General Formula (IV), solvent affinitive substance、 of hydrate、 addition salt of solvent affinitive substance、 addition salt of the hydrate、 metal salt of pyrido pyrimidine derivative、 and its metal salt、 addition salt、 hydrate、 solvent affinitive substance、 metal salt which are stated in the above-mentioned (1) which is a group which is displayed

[0019]

Containing solvent affinitive substance of hydrate、 addition salt of solvent affinitive substance、 addition salt of hydrate、 metal salt of the pyrido pyrimidine derivative、 and its metal salt、 addition salt、 hydrate、 solvent affinitive substance、 metal salt which are stated in (5) above-mentioned (1), the medicine composition. which becomes

[0020]

Containing solvent affinitive substance of hydrate、 addition salt of solvent affinitive substance、 addition salt of hydrate、 metal salt of the pyrido pyrimidine derivative、 and its metal salt、 addition salt、 hydrate、 solvent affinitive substance、 metal salt which are stated in (6) above-mentioned (2), the medicine composition. which becomes

[0021]

Containing solvent affinitive substance of hydrate、 addition salt of solvent affinitive substance、 addition salt of hydrate、 metal salt of the pyrido pyrimidine derivative、 and its metal salt、 addition salt、 hydrate、 solvent affinitive substance、 metal salt which are stated in (7) above-mentioned (3), the medicine composition. which becomes

[0022]

Containing solvent affinitive substance of hydrate、 addition salt of solvent affinitive substance、 addition salt of hydrate、 metal salt of the pyrido pyrimidine derivative、 and its metal salt、 addition salt、 hydrate、 solvent affinitive substance、 metal salt which are stated in (8) above-mentioned (4), the medicine composition. which becomes

[0023]

As halogen atom in pyrido pyrimidine derivative of General Formula (I) of this invention, you can list for example

素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられ、低級アルキル基としては、炭素数 1 乃至 8 の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基が好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ter-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、オクチル等が挙げられる。

低級アルコキシ基としては、上記の低級アルキル基と酸素原子が結合したものが挙げられる。

また一般式(II)、一般式(III)において複素環としては 2,4-ジオキソチアゾリン-5-イル基等が挙げられる。

【0024】

一般式(I)で表されるピリドピリミジン誘導体の好適な塩類としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類との付加塩が挙げられる。

【0025】

次に、一般式(I)で表される本発明のピリドピリミジン誘導体の製造法を以下詳細に説明する。

(製造法 1)一般式(I)において  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  の任意の二者が排他的に  $-N=$  基を示し、他三者は  $-CH=$  基を示し、 $X$  が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロアルキル基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$  は排他的に、 $-R^3-COOR^4$  [式中、 $R^3$  は炭素数 1 乃至 3 のアルキレン基を示し、 $R^4$  は水素あるいは炭素数 1 乃至 8 の低級アルキル基を示す。]、あるいは一般式(II) [式(II)中、 $B$  はメチレン基、 $T$  は 2,4-ジオキソチアゾリン-5-イル基を示す。]である場合の本発明のピリドピリミジン誘導体の製造法は以下の通りである。

【0026】

すなわち、下記に示す一般式(V)で表される化合物と、下記一般式(VI)で表される化合物とを、塩基性条件下反応させると下記一般式(VII)又は(VIII)で表される化合物が得られる。

【0027】

【化 9】

fluorine atom, chlorine atom, bromine atom etc, alkyl group of carbon number 1 to 8 straight chain, branched chain or cyclic is desirable as lower alkyl group, can list for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, ter-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, octyl etc.

As lower alkoxy group, you can list above-mentioned lower alkyl group and those which oxygen atom connects.

In addition you can list 2 and 4 -di oxo thiazoline-5-yl group etc as heterocycle General Formula (II), in general formula (III).

【0024】

You can list of for example lithium, sodium, potassium or other alkali metal addition salt of salt, calcium, magnesium or other alkaline earth metal salt, triethylamine, pyridine or other organic bases as the preferred salts of pyrido pyrimidine derivative which is displayed with General Formula (I).

【0025】

Next, production method of pyrido pyrimidine derivative of this invention which is displayed with the General Formula (I) is explained below in detail.

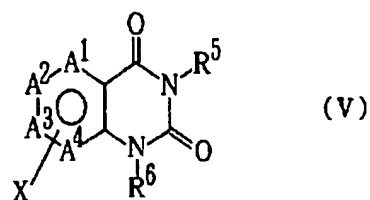
One person of option of  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  -N= shows basis in exclusive in (production method 1) General Formula (I), other three  $-CH=$  shows,  $X$  shows the hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy group, or haloalkyl group, as for  $R^1$ 、 $R^2$  in exclusive,  $-R^3-COOR^4$  [In Formula,  $R^3$  shows alkylene group of carbon number 1 to 3,  $R^4$  shows hydrogen or carbon number 1 to 8 lower alkyl group.], or as for production method of pyrido pyrimidine derivative of this invention when it is a General Formula (II) [In Formula (II), B 2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl group shows methylene group, T. ] as follows is.

【0026】

When compound which is displayed with General Formula (V) which is shown on namely, description below and compound which is displayed with the below-mentioned General Formula (VI), under basic condition it reacts compound which is displayed with below-mentioned General Formula (VII) or (VIII) is acquired.

【0027】

[Chemical Formula 9]



【0028】

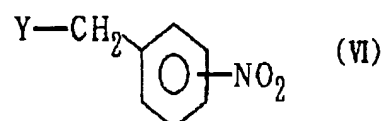
[式(V)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>は任意の二者が排他的に-N=基を示し、他三者は-CH=基を示す。Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロアルキル基を示す。R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は排他的に-R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup>(R<sup>3</sup>は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。)、あるいは水素を示す。]

【0029】

[0028]

[In Formula (V), as for A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> one person of option -N= showsbasis in exclusive, other three -CH= shows. X shows hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy group, or haloalkyl group. R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> -R<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> shows alkylene group of carbon number 1 to 3, R<sup>4</sup> shows carbon number 1 to 8 lower alkyl group. ), or shows hydrogen in exclusive. ]

[0029]



【化 10】

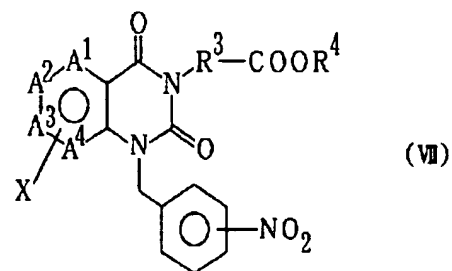
[Chemical Formula 10]

【0030】

[式(VI)中、Yは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子を示す。]

[0030]

[In Formula (VI), Y shows chlorine, bromine, iodine or other halogen atom. ]



【化 11】

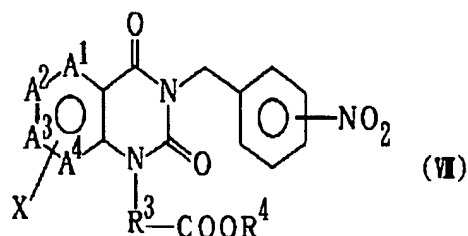
[Chemical Formula 11]

【0031】

[0031]

【化 12】

[Chemical Formula 12]



## 【0032】

[式(VII)及び(VIII)中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ は任意の二者が排他的に-N=基を示し、他三者は-CH=基を示し、Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロアルキル基を示す。 $R^3$ は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、 $R^4$ は炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。]

## 【0033】

この際の塩基としては、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン化合物等が挙げられ、好ましくは、水素化ナトリウムが用いられる。

## 【0034】

上記の反応は通常種々の溶媒、例えばジクロロメタン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルスルホキシド等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われる。

特に好ましい溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。

反応温度は通常は冷却下から加温下の範囲で反応が行われる。

例えば塩基として水素化ナトリウムを用いた場合、反応温度は0 deg Cから室温が好ましい。

## 【0035】

また、一般式(VII)及び(VIII)で表される化合物の別の製造法としては、公知の方法[特開昭62-96476号、及びジャーナル オブ メディシ

## [0032]

[Formula (VII) and in (VIII), as for  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$  one person of option-N= shows basis in exclusive, other three -CH= shows, the X shows hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy group, or haloalkyl group.  $R^3$  shows alkylene group of carbon number 1 to 3,  $R^4$  shows carbon number 1 to 8 lower alkyl group.]

## [0033]

In this case you can list sodium hydride or other alkali metal hydride, calcium hydride or other alkaline earth metal hydrogenation product, sodium carbonate, potassium carbonate or other alkali metal carbonate salt, sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate or other alkali metal carbonate hydrogen salt and triethylamine, diisopropyl ethylamine or other trialkyl amine, pyridine, lutidine, picoline, 4- dimethylamino pyridine or other pyridine compound etc as base, can use preferably, sodium hydride.

## [0034]

Above-mentioned reaction is done usual solvent or in mixture of those usually does not cause adverse effect to various solvent, for example dichloromethane, pyridine, N, N- dimethylformamide, tetrahydrofuran, acetone, dimethyl sulfoxide or other reaction.

Especially, you can list N, N- dimethylformamide as desirable solvent.

As for reaction temperature from under cooling reaction is done usually in range under heating.

When sodium hydride is used as for example base, reaction temperature room temperature is desirable from 0 deg C.

## [0035]

General Formula (IX) or carbonylation agent it operates with is acquired in the compound which is displayed with (X) according to known method [Japan Unexamined Patent

ナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 34 巻、1492-1503、1991 年参照] に準じて、一般式(IX)又は(X)で表される化合物にカルボニル化剤を作用させることによって得られる。

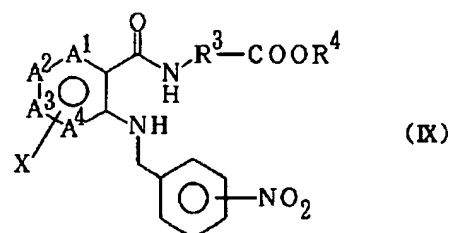
この際のカルボニル化剤としては、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、ビス(トリクロロメチル)カーボネート等が挙げられ、好ましくは 1,1'-カルボニルジイミダゾールが用いられる。

上記反応は好ましくは無溶媒で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、例えばクロロホルム、ジメチルホルムアミド等を用いることもできる。

反応温度は通常加温下で行われる。

例えば無溶媒で行われる場合、130 deg C が好ましい。

【0036】



【化 13】

Publication Showa 6 2- 96476 number, and journal of medicinal chemistry (Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623, JMC MAR)), Vol.34, 149 2- 1503, 1991 reference] the General Formula (VII) and as another production method of compound which is displayed with the(VIII), in addition.

In this case 1, 1' -carbonyl diimidazole, phosgene, screw you can list (trichloromethyl) carbonate etc as the carbonylation agent, can use preferably 1,1'-carbonyl diimidazole.

Above-mentioned reaction is done with preferably solventless, but it is possible also to use usual solvent, for example chloroform, dimethylformamide etc which does not cause adverse effect to reaction.

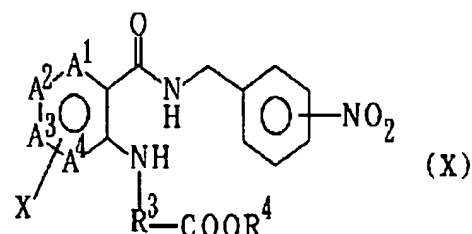
reaction temperature is done under normality heating.

When it is done with for example solventless, 130 deg C are desirable.

[0036]

[Chemical Formula 13]

【0037】



【化 14】

[0037]

[Chemical Formula 14]

【0038】

[式(IX)及び(X)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は一般式(VII)及び(VIII)に示す意味と同じである。]

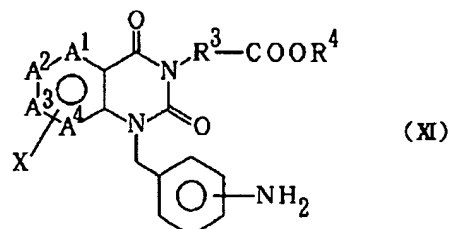
[0038]

[Formula (IX) and in (X), A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, X, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are General Formula (VII) and same as meaning of showing in (VIII).]

【0039】

次に一般式(VII)又は(VIII)で表される生成物を還元し、一般式(XI)又は(XII)で表される化合物を得る。

【0040】



【化 15】

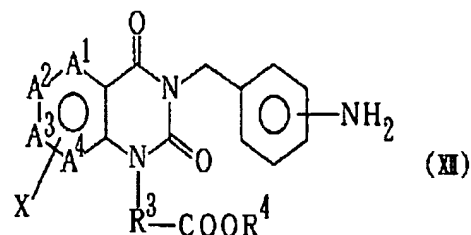
[0039]

product which is displayed next with General Formula (VII) or (VIII) is reduced, General Formula (XI) or compound which is displayed with (XII) is obtained.

[0040]

[Chemical Formula 15]

【0041】



【化 16】

[0041]

[Chemical Formula 16]

【0042】

[式(XI)及び(XII)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は一般式(VII)及び(VIII)に示す意味と同じである。]

【0043】

還元反応の方法としては、接触還元、亜鉛-酢酸、鉄-酢酸、塩化スズ(II)による還元等が挙げられるが、好ましくは接触還元もしくは塩化スズ(II)が用いられる。

接触還元の触媒としてはパラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金等が挙げられるが、好ましくはパラジウム-炭素である。

水素圧は1気圧乃至50気圧であるが、好ましくは1気圧乃至5気圧である。

溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン等のエー

[0042]

[Formula (XI) and in (XII), A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, X, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are General Formula (VII) and same as meaning of showing in (VIII).]

[0043]

As method of reduction reaction, you can list reduction etc with catalytic reduction, zinc-acetic acid, iron-acetic acid, tin chloride (II), but it can use preferably catalytic reduction or tin chloride (II).

You can list palladium-carbon, raney nickel, platinum oxide etc, as catalyst of catalytic reduction, but it is a preferably palladium-carbon.

hydrogen pressure is 1 atmosphere to 50 atmosphere, but it is a preferably 1 atmosphere to 5 atmosphere.

As solvent, you can list methanol, ethanol or other alcohols, tetrahydrofuran or other ethers, acetic acid or other organic

テル類、酢酸等の有機酸類及びこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、室温から加温下の範囲で行われる。

例えば溶媒としてテトラヒドロフラン-メタノールを用いた場合は、常圧で室温が好ましい。

塩化スズ(II)を用いた還元における溶媒は通常、エタノールで反応温度は室温から還流温度の範囲で行われる。

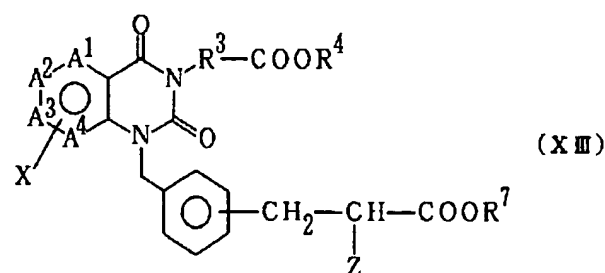
【0044】

上記一般式(XI)又は(XII)で表される化合物は、再結晶もしくはカラムクロマトグラフィーで精製の後、メイルバインアリレイション反応を行い一般式(XIII)又は(XIV)で表される化合物を生成する。

反応は例えば USP4461902 号及びジャーナルオブ メディシナルケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、32 巻、421-428、1989 年等に記載の方法に準じて行われる。

すなわちメイルバインアリレイション反応は通常アセトン、水またはメタノール、エタノール等のアルコール類、好ましくはアセトンまたはアセトンと水の混合物を溶媒とし、常法によるジアゾ化後、酸の存在下、アクリル酸エステル類、次いで触媒量の第一銅塩を加えることにより行われる。

【0045】



【化 17】

acids and these mixture.

reaction temperature usually from room temperature is done in range under heating.

When tetrahydrofuran-methanol is used as for example solvent, room temperature is desirable with the ambient pressure.

As for solvent in reducing which uses tin chloride (II ), with ethanol as for reaction temperature from room temperature it is usually done in range of the reflux temperature.

[0044]

Above-mentioned General Formula (XI ) or compound which is displayed with the(XII ), after refining, does Meerwein ants Litchi chinensis Sonn. ょん reaction with recrystallization and or the column chromatography forms compound which is displayed with General Formula (XIII ) or (XIV ).

Reaction is done for example United States Patent 4461902 number and journal of medicinal chemistry (Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623, JMC MAR )), according to the method which is stated in Vol.32, 42 1- 428、 1989 etc.

Namely Meerwein ants Litchi chinensis Sonn. ょん reaction usually designates mixture of acetone、 water or methanol、 ethanol or other alcohols、 preferably acetone or acetone and water as solvent, is doneafter diazotization and under existing of acid, acrylic acid ester, by nextadding cuprous salt of catalyst amount with conventional method .

[0045]

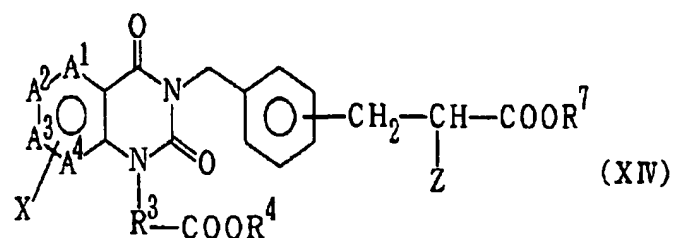
[Chemical Formula 17]

【0046】

[0046]

【化 18】

[Chemical Formula 18]



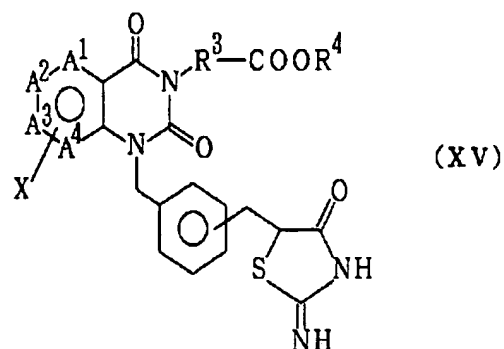
【0047】

[式(XIII)及び(XIV)中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $X$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は式(VII)及び(VIII)に示す意味と同じであり、 $R^7$ はメチル基あるいはエチル基を示し、 $Z$ は塩素、臭素などのハロゲン原子を示す。]

【0048】

次にこれらの化合物を酢酸ナトリウムの存在下、チオ尿素と反応させ、下記式(XV)又は(XVI)で表される化合物を合成し、さらに、これらの化合物を酸加水分解するかあるいは必要に応じてさらに塩基性条件下エステル加水分解を行い、目的とする以下に示すような一般式(XVII)又は(XVIII)で表される化合物を得る。

【0049】



【化 19】

[0047]

[Formula (XIII) and in (XIV), as for  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $X$ 、 $R^3$  and  $R^4$  being the Formula (VII) and same as meaning of showing in (VIII), as for the  $R^7$  it shows methyl group or ethyl group,  $Z$  shows chlorine、bromine or other halogen atom.]

[0048]

It synthesizes compound which next under existing of sodium acetate, reacting with thiourea, below-mentioned Formula (XV) or is displayed these compound with (XVI), furthermore, acid hydrolysis does these compound, or according to need furthermore does hydrolysis of ester under basic condition, below making objective, kind of General Formula which is shown (XVII) or it obtains compound which is displayed with (XVIII).

[0049]

[Chemical Formula 19]

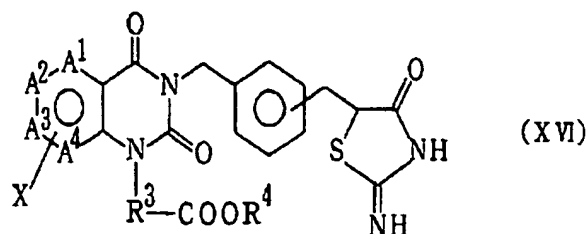
【0050】

[0050]

【化 20】

[Chemical Formula 20]



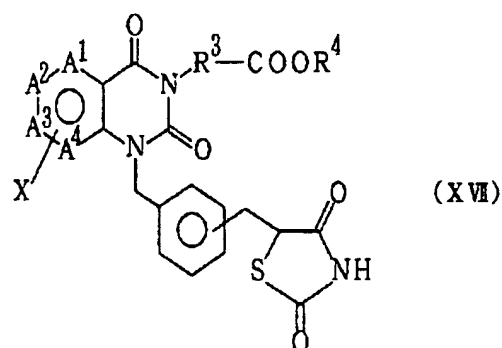


[式(XV)及び(XVI)中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $X$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は一般式(VII)及び(VIII)に示す意味と同じである。]

【0051】

[Formula (XV) and in (XVI),  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $X$ 、 $R^3$  and  $R^4$  are General Formula (VII) and same as meaning of showing in (VIII).]

[0051]

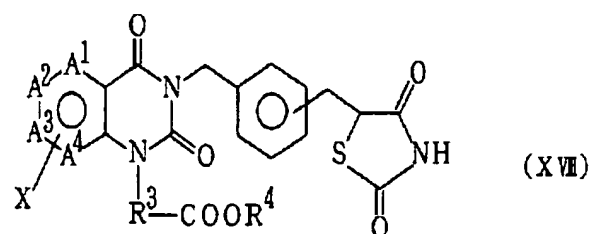


【化 21】

[Chemical Formula 21]

【0052】

[0052]



【化 22】

[Chemical Formula 22]

【0053】

[0053]

[式(XVII)及び(XVIII)中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $X$ 及び $R^3$ は一般式(VII)及び(VIII)に示す意味と同じであり、 $R^4$ は水素原子あるいは炭素数 1 乃至 8 の低級アルキル基を示す。]

[Formula (XVII) and in (XVIII), as for  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $X$  and  $R^3$  being the General Formula (VII) and same as meaning of showing in (VIII), as for the  $R^4$  it shows hydrogen atom or carbon number 1 to 8 lower alkyl group.]

【0054】

[0054]

酸加水分解反応に好適な酸としてはギ酸、酢酸等の有機酸、硫酸、塩酸等の鉱酸が挙げら

You can list to acid hydrolysis reaction formic acid、acetic acid or other organic acid、sulfuric acid、hydrochloric acid

れ、最も好ましくは塩酸を用いる。

反応溶媒はエタノール、メタノール等のアルコール類、水、スルホラン、及びこれらの混合物が挙げられるが、好ましくは水とアルコール類の混合溶媒を用いる。

この際一般式(XVII)又は(XVIII)において  $R^4$  が水素原子、あるいは用いたアルコールに応じた低級アルキル基である一般式(XVII)又は(XVIII)で表される化合物が得られる。

そこで一般式(XVII)又は(XVIII)において  $R^4$  が水素原子である化合物が必要な場合は、塩基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム好ましくは水酸化ナトリウムを用い、溶媒として水、アセトン、ジオキサン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で加水分解を行う。

【0055】

(製造法 2)一般式(I)において  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  の任意の二者が排他的に-N=基を示し、他三者は-CH=基を示し、X が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロアルキル基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$  が排他的に、- $R^3$ -COOR<sup>4</sup>[式中、 $R^3$  は炭素数 1 乃至 3 のアルキレン基を示し、 $R^4$  は水素原子あるいは炭素数 1 乃至 8 の低級アルキル基を示す。]、あるいは一般式(II)[式中、B は一般式(IV)で表される二価の基、T は 2,4-ジオキサチアゾリジン-5-イル基を示す。]である場合の本発明の化合物の製造法は以下の通りである。

【0056】

すなわち、製造法 1 中の一般式(XI)又は(XII)で表される化合物と一般式(XIX)で表される化合物を、塩基性条件下反応させると一般式(XX)又は(XXI)で表される化合物が得られる。

【0057】

【化 23】

or other mineral acid as preferred acid, use most preferably hydrochloric acid.

reaction solvent is listed ethanol, methanol or other alcohols, water, sulfolane, and these mixture, but preferably water and mixed solvent of alcohols are used.

In this case General Formula (XVII) or in (XVIII)  $R^4$  hydrogen atom, or the General Formula which is a lower alkyl group which responds to alcohol which is used (XVII) or compound which is displayed with (XVIII) is acquired.

Then when compound where  $R^4$  is hydrogen atom General Formula (XVII) or in (XVIII) is necessary, as base hydrolysis is done usual solvent or mixture of those does not cause adverse effect to water and acetone, dioxane, methanol, ethanol, tetrahydrofuran or other reaction making use of sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide, lithium hydroxide preferably sodium hydroxide, as solvent.

【0055】

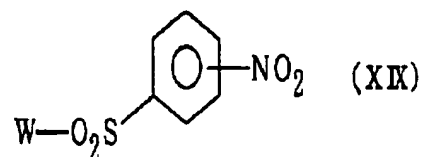
One person of option of  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  -N= shows basis in exclusive in (production method 2) General Formula (I), other three -CH= shows, X shows the hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy group or haloalkyl group,  $R^1$ 、 $R^2$  is in exclusive, - $R^3$ -COOR<sup>4</sup> [In Formula,  $R^3$  shows alkylene group of carbon number 1 to 3,  $R^4$  shows hydrogen atom or carbon number 1 to 8 lower alkyl group.], or as for production method of compound of this invention when it is a General Formula (II) [In Formula, B 2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl group shows bivalent group, T which is displayed with General Formula (IV).] as follows.

【0056】

When General Formula in namely, production method 1 (XI) or compound which is displayed with (XII) and compound which is displayed with General Formula (XIX), under the basic condition it reacts, General Formula (XX) or compound which is displayed with the (XXI) is acquired.

【0057】

[Chemical Formula 23]



【0058】

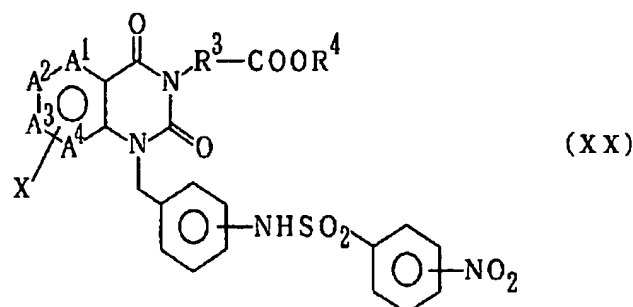
[式(XIX)中、W は塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を示す。]

【0059】

[0058]

[In Formula (XIX), W shows chlorine, bromine, iodine or other halogen atom.]

[0059]

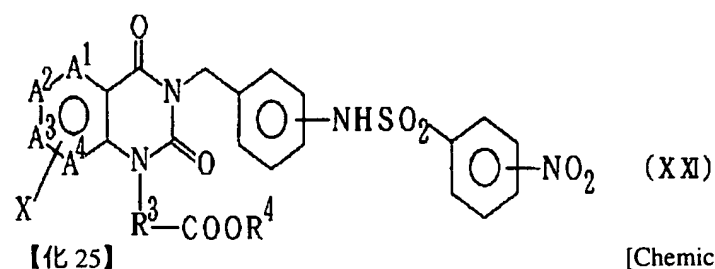


【化 24】

[Chemical Formula 24]

【0060】

[0060]



【化 25】

[Chemical Formula 25]

【0061】

[0061]

[式(XX)及び(XXI)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は一般式(VII)及び(VIII)に示す意味と同じである。]

[Formula (XX) and in (XXI), A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are General Formula (VII) and same as meaning of showing in (VIII).]

【0062】

[0062]

この際の塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミ

In this case you can list sodium carbonate, potassium carbonate or other alkali metal carbonate salt, sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate or other alkali metal carbonate hydrogen salt and triethylamine, diisopropyl ethylamine or other trialkyl amine, pyridine,

ン、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン化合物等が挙げられる。

好ましくはジイソプロピルエチルアミンを用いる。

反応溶媒は、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われ好ましくはジクロロメタンを用いる。

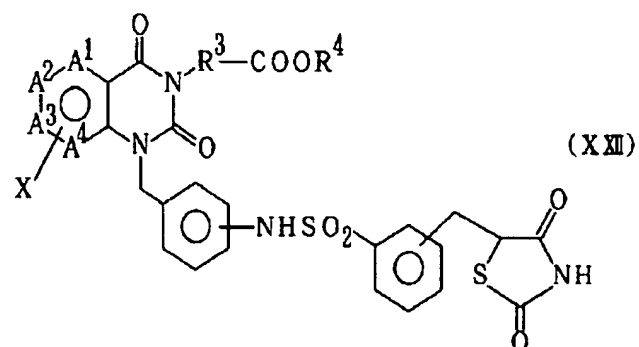
反応温度は0 deg Cから還流下で好ましくは0 deg C から室温で行われる。

【0063】

次に、これらのニトロ化合物を製造法1に記載した方法に準じて還元し、さらに順次メイルバインアリレイション反応、チオ尿素を用いた環化反応に付す。

得られた化合物を酸加水分解するかあるいは必要に応じてさらに塩基性条件下エステル加水分解に付し、目的とする以下に示すような一般式(XXII)又は(XXIII)で表される化合物を得る。

【0064】



【化 26】

[Chemical Formula 26]

【0065】

[0065]

【化 27】

[Chemical Formula 27]

lutidine、 4- dimethylamino pyridine or other pyridine compound etc as base.

preferably diisopropyl ethylamine is used.

reaction solvent is done in usual solvent which does not cause adverse effect to for example dichloromethane、 chloroform、 pyridine、 N, N- dimethylformamide or other reaction uses preferably dichloromethane.

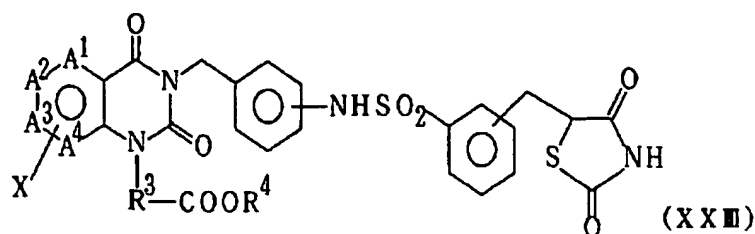
reaction temperature from 0 deg C under reflux from preferably 0 deg C is done with the room temperature.

[0063]

In cyclization reaction which next, it reduces according to method which inscribed these nitro compound to production method 1, furthermore uses sequential Meerwein and Mitsunobu reaction and thiourea attaching.

acid hydrolysis it does compound which it acquires according to need furthermore attaches on ester hydrolysis under basic condition, below making objective, the kind of General Formula which is shown (XXII ) or it obtains compound which is displayed with (XXIII ).

[0064]



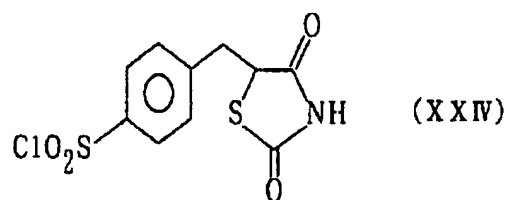
【0066】

[式(XXII)及び(XXIII)中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $X$ 及び $R^3$ は一般式(VII)及び(VIII)に示す意味と同じであり、 $R^4$ は水素原子あるいは炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。]

【0067】

また一般式(I)において $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ の任意の二者が排他的に $-N=$ 基を示し、他三者は $-CH=$ 基を示し、 $X$ が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロアルキル基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ が排他的に、 $-R^3-COOR^4$ 〔式中、 $R^3$ は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、 $R^4$ は水素原子あるいは炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。〕、あるいは一般式(II)〔式中、 $B$ は一般式(IV)で表される二価の基であり、 $-CH_2-$ 基と $-NHSO_2-$ 基の芳香環上の接合位置関係が1,4-であり、 $T$ は2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示す。〕である場合の化合物については、製造法1中の一般式(XI)又は(XII)で表される化合物に、公知の物質〔ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 35巻, 1853-1864, 1992年参照〕である化合物(XXIV)を塩基性条件下反応させるかあるいは必要に応じてさらに塩基性条件下エステルを加水分解することによっても得られる。

【0068】



【化28】

【0069】

この際の塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素

【0066】

[Formula (XXII) and in (XXIII), as for  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $X$  and  $R^3$  being the General Formula (VII) and same as meaning of showing in (VIII), as for the  $R^4$  it shows hydrogen atom or carbon number 1 to 8 lower alkyl group.]

【0067】

In addition one person of option of  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  -N= shows basis in exclusive in General Formula (I), other three -CH= shows, in compound where  $X$  shows hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy group or haloalkyl group,  $R^1$ 、 $R^2$  in exclusive,  $-R^3-COOR^4$  [In Formula,  $R^3$  shows alkylene group of carbon number 1 to 3,  $R^4$  shows hydrogen atom or carbon number 1 to 8 lower alkyl group.], or concerning compound when it is a General Formula (II) [In Formula, as for  $B$  with bivalent group which is displayed with General Formula (IV),  $-CH_2-$  basis and  $-NHSO_2-$  joining position relationship on aromatic ring 1 and 4 - with, 2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl group shows T.], General Formula in production method 1 (XI) or is displayed with (XII), compound (XXIV) which is a substance [Journal of Medicinal Chemistry (Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623, JMC MAR)), Vol.35, 1853- 1864, 1992 reference] of public knowledge is acquired under the basic condition it reacts, or according to need furthermore hydrolysis does ester under basic condition, with.

【0068】

【Chemical Formula 28】

【0069】

In this case sodium carbonate, potassium carbonate or other alkali metal carbonate salt and sodium hydrogen carbonate or

カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン類、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン化合物類が挙げられるが、好ましくはジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

## 【0070】

反応溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。

反応温度は 0 deg C から加温下の範囲で、好ましくは 0 deg C から室温である。

## 【0071】

前述した製造法で得られる本発明のピリドピリシジン誘導体は、例えば抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等の常法により単離、精製することができる。

また、製造法 1 において出発物質として用いられる一般式(V)で表される化合物は、後述の方法 1、方法 2 あるいは方法 3 にて合成することができる。

## 【0072】

(方法 1)一般式(V)において、 $A^1$ 、 $A^4$  が排他的に-N=基あるいは-CH=基、 $A^2$ 、 $A^3$  が-CH=基であり、 $R^5$  が- $R^3$ -COOR<sup>4</sup>( $R^3$  は炭素数 1 乃至 3 のアルキレン基を示し、 $R^4$  は炭素数 1 乃至 8 の低級アルキル基を示す。)、 $R^6$  が水素である場合の化合物の合成法は以下の通りである。

## 【0073】

一般式(XXV)で表される化合物と一般式(XXVI)で表される化合物とを塩基性条件下反応させると一般式(XXVII)で表される化合物が得られる。

## 【0074】

## 【化 29】

alkali metal carbonate salt and sodium hydrogen carbonate or other alkali metal carbonate hydrogen salt, you can list triethylamine, diisopropyl ethylamine or other trialkyl amines, pyridine, lutidine, 4- dimethylamino pyridine or other pyridine compounds, as base, but you can list preferably diisopropyl ethylamine.

## 【0070】

reaction solvent is done usual solvent, or in mixture of those does not cause the adverse effect to N, N- dimethylformamide, dichloromethane, chloroform, acetone or other reaction can list preferably dichloromethane.

reaction temperature from 0 deg C in range under heating, is room temperature from the preferably 0 deg C.

## 【0071】

It can isolate and can refine pyrido 比 lysidine derivative of this invention which isacquired with production method which you mention earlier, with for example extraction, precipitation and fraction chromatography, fractional crystallization, recrystallization or other conventional method .

In addition, in production method 1 it can synthesize compound which isdisplayed with General Formula (V ) which is used as starting substance, with latermentioned method 1、 method 2 or method 3 .

## 【0072】

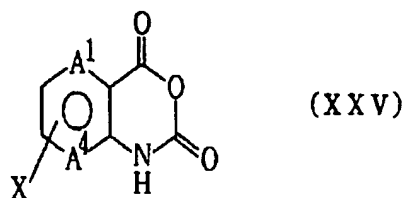
In (method 1 ) General Formula (V ),  $A^1$ 、 $A^4$  -N= basis or -CH= basis and the  $A^2$ 、 $A^3$  -CH= in exclusive,  $R^5$  is - $R^3$ -COOR<sup>4</sup> ( $R^3$  shows alkylene group of carbon number 1 to 3,  $R^4$  shows carbon number 1 to 8 lower alkyl group. ), as for synthetic method of compound when  $R^6$  is hydrogen as follows.

## 【0073】

compound which when under basic condition it reacts, is displayed compound which is displayed with General Formula (XXV ) and compound which is displayedwith General Formula (XXVI ) with General Formula (XXVII ) is acquired.

## 【0074】

## 【Chemical Formula 29】



【0075】

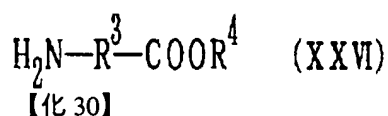
[式(XXV)中、A<sup>1</sup>、A<sup>4</sup>は排他的に、-N=基あるいは、-CH=基を示し、X は一般式(V)に示す意味と同じである。]

【0076】

【0075】

[In type (XXV), A<sup>1</sup>、A<sup>4</sup> in exclusive, -N= basis or -CH= shows basis, X is same as meaning of showing in General Formula (V).]

【0076】



[Chemical Formula 30]

【0077】

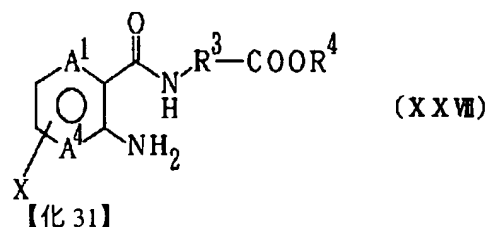
[式(XXVI)中、R<sup>3</sup>は炭素数 1 乃至 3 のアルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は炭素数 1 乃至 8 の低級アルキル基を示す。]

【0077】

[In type (XXVI), R<sup>3</sup> shows alkylene group of carbon number 1 to 3, R<sup>4</sup> shows carbon number 1 to 8 lower alkyl group.]

【0078】

【0078】



[Chemical Formula 31]

【0079】

[式(XXVII)中、A<sup>1</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>3</sup>及び R<sup>4</sup>は一般式(XXV)及び一般式(XXVI)に示す意味と同じである。]

【0079】

[In type (XXVII), A<sup>1</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are General Formula (XXV) and same as meaning of showing in General Formula (XXVI).]

【0080】

【0080】

この際の塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン類、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン化合物類が挙げられ、好ましくは、トリエチルアミンが用いられる。

In this case you can list triethylamine, diisopropyl ethylamine or other trialkyl amines, pyridine, lutidine, picoline, 4-dimethylamino pyridine or other pyridine compounds as base, can use preferably, triethylamine.

【0081】

反応溶媒は、ジクロロメタン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われ、好ましくはトルエンもしくはN,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。

反応温度は通常は冷却下から還流下の範囲で行われる。

【0082】

次に一般式(XXVII)で表される化合物に、製造法1に記した方法に準じてカルボニル化剤を作用させることにより一般式(V)で表される化合物が得られる。

【0083】

(方法2)一般式(V)において、 $A^1$ 、 $A^4$ が排他的に-N=基あるいは-CH=基、 $A^2$ 、 $A^3$ が-CH=基であり、 $R^5$ が水素、 $R^6$ が $-R^3-COOR^4$ ( $R^3$ は炭素数1乃至3のアルキレン基を示し、 $R^4$ は炭素数1乃至8の低級アルキル基を示す。)である場合の化合物の合成法は以下の通りである。

【0084】

一般式(XXV)で表される化合物と一般式(XXVIII)で表される化合物とを塩基性条件下反応させると一般式(XXIX)で表される化合物が得られる。

【0085】

【化32】



【0086】

[式(XXVIII)中、Lは塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を示し、 $R^3$ および $R^4$ は一般式(XXVI)に示す意味と同じである。]

【0087】

【化33】

[0081]

reaction solvent is done usual solvent, or in mixture of those does not cause the adverse effect to dichloromethane, toluene, pyridine, N, N- dimethylformamide, tetrahydrofuran, acetone or other reaction can list preferably toluene or N, N- dimethylformamide.

reaction temperature from under cooling is done usually in range under reflux.

[0082]

In compound which is displayed next with General Formula (XXVII), according to method which was inscribed to production method 1 is displayed carbonylation agent with General Formula (V) by operating compound which is acquired.

[0083]

In (method 2) General Formula (V),  $A^1$ 、 $A^4$ -N= basis or -CH= basis and the  $A^2$ 、 $A^3$ -CH= in exclusive,  $R^5$  is hydrogen,  $R^6$ - $R^3$ -COOR<sup>4</sup> as for the synthetic method of compound when it is a ( $R^3$  shows alkylene group of carbon number 1 to 3,  $R^4$  shows carbon number 1 to 8 lower alkyl group.) as follows.

[0084]

compound which when under basic condition it reacts, is displayed compound which is displayed with General Formula (XXV) and compound which is displayed with General Formula (XXVIII) with General Formula (XXIX) is acquired.

[0085]

[Chemical Formula 32]

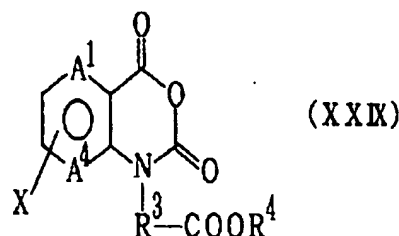
[0086]

[In type (XXVIII), L shows chlorine, bromine, iodine or other halogen atom,  $R^3$  and  $R^4$  are same as meaning of showing in General Formula (XXVI).]

[0087]

[Chemical Formula 33]





【0088】

[式(XXIX)中、 $A^1$ 、 $A^4$ 、 $X$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は一般式(XXV)及び一般式(XXVI)に示す意味と同じである。]

【0089】

この際の塩基としては、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン化合物等が挙げられ、好ましくは、水素化ナトリウムが用いられる。

【0090】

反応溶媒は、ジクロロメタン、ピリジン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われ、特に好ましい溶媒としては、 $N,N$ -ジメチルホルムアミドが挙げられる。

反応温度は冷却下から加温下の範囲で反応が行われ、好ましくは  $0\text{ deg C}$  から室温である。

【0091】

さらに一般式(XXIX)で表される化合物を方法1に準じて濃アンモニア水で開環させ一般式(XXX)で表される化合物とし、次いでカルボニル化剤を作用させることにより一般式(V)で表される化合物が得られる。

【0092】

【化 34】

【0088】

[In type (XXIX),  $A^1$ 、 $A^4$ 、 $X$ 、 $R^3$  and  $R^4$  are General Formula (XXV) and sameas meaning of showing in General Formula (XXVI).]

【0089】

In this case you can list sodium hydride or other alkali metal hydride、 calcium hydride or other alkaline earth metal hydrogenation product、 sodium carbonate or other alkali metal carbonate salt, sodium hydrogen carbonate or other alkali metal carbonate hydrogen salt and triethylamine、 diisopropyl ethylamine or other trialkyl amine、 pyridine、 lutidine、 picoline、 4- dimethylamino pyridine or other pyridine compound etc as base, can use preferably、 sodium hydride.

【0090】

reaction solvent is done usual solvent, or in mixture of those does not cause the adverse effect to dichloromethane、 pyridine、  $N,N$ - dimethylformamide、 tetrahydrofuran、 acetone or other reaction can list  $N,N$ - dimethylformamide especially as desirable solvent.

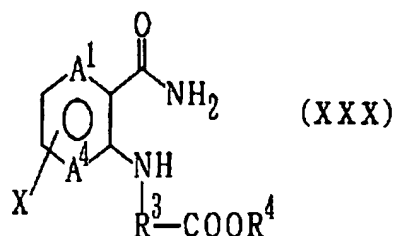
reaction temperature from under cooling reaction is done in range under heating,it is a room temperature from preferably  $0\text{ deg C}$ .

【0091】

Furthermore ring opening doing compound which is displayed with the General Formula (XXIX) with concentrated ammonia water according to method 1, it makes compound which is displayed with General Formula (XXX), compound which next isdisplayed carbonylation agent with General Formula (V) by operating is acquired.

【0092】

【Chemical Formula 34】



【0093】

[式(XXX)中、 $A^1$ 、 $A^4$ 、 $X$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は一般式(XXV)及び一般式(XXVI)に示す意味と同じである。]

【0094】

なお一般式(XXV)で表される化合物は公知の物質であるか、または公知の方法[シンセシス(Synthesis)、972、1982 年参照]に準じて製造することができる。

【0095】

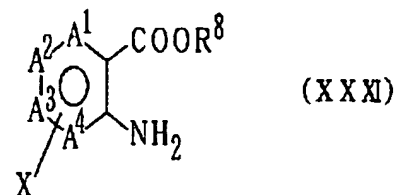
(方法 3)一般式(V)において、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  の任意の二者が排他的に  $-N=$  基を示し、他三者は  $-CH=$  基を示し、 $R^5$  が  $-R^3-COOR^4$  ( $R^3$  は炭素数 1 乃至 3 のアルキレン基を示し、 $R^4$  は炭素数 1 乃至 8 の低級アルキル基を示す。)、 $R^6$  が水素である場合、一般式(V)で表される化合物は WO9212979 号に記載の方法に準じて製造することができる。

【0096】

すなわち、一般式(XXXI)で表される化合物を一般式(XXXII)[式(XXXII)中、 $R^4$  は一般式(V)に示す意味と同じである。]で表されるイソシアナート酢酸のエステルと縮合させ、一般式(XXXIII)で表される化合物とした後、濃アンモニア水で処理することにより合成することができる。

【0097】

【化 35】



【0098】

【0093】

[In type (XXX),  $A^1$ 、 $A^4$ 、 $X$ 、 $R^3$  and  $R^4$  are General Formula (XXV) and sameas meaning of showing in General Formula (XXVI).]

【0094】

Furthermore compound which is displayed with General Formula (XXV) is the substance of public knowledge, or it can produce or according to known method [Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), 982 year c.f. 97 2 and 1].

【0095】

In (method 3) General Formula (V), one person of option of  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  -N= showsbasis in exclusive, other three -CH= shows, when  $R^5$ - $R^3$ -COOR<sup>4</sup> ( $R^3$  shows alkylene group of carbon number 1 to 3,  $R^4$  shows carbon number 1 to 8 lower alkyl group. ),  $R^6$  is hydrogen, can produce compound which isdisplayed with General Formula (V) according to method which is stated in WO 9212979 number.

【0096】

ester of isocyanate acetic acid which is displayed compound which is displayedwith namely, General Formula (XXXI) with General Formula (XXXII) [In type (XXXII),  $R^4$  is same as meaning of showing in the General Formula (V). ] condensing, after making the compound which is displayed with General Formula (XXXIII), it can synthesize bytreating with concentrated ammonia water.

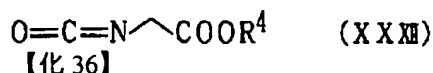
【0097】

【Chemical Formula 35】

【0098】

[式(XXXI)中、R<sup>8</sup> はメチル基あるいはエチル基を示す。A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup> 及び X は一般式(V)に示す意味と同じである。]

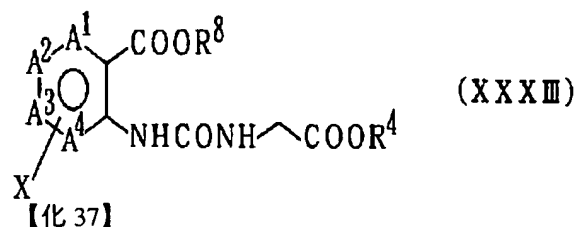
【0099】



【0100】

[式(XXXII)中、R<sup>4</sup> は一般式(V)に示す意味と同じである。]

【0101】



【0102】

[式(XXXIII)中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>4</sup> 及び R<sup>8</sup> は一般式(V)及び一般式(XXXI)に示す意味と同じである。]

【0103】

なお、一般式(XXXI)で表される化合物は公知の物質であるか、または公知の方法[ジャーナル オブ ケミカル ソサイアティー (C)(Journal of Chemical Society(C))、1816-1821、1966 年参照]に準じて製造することができる。

【0104】

本発明のピリドピリミジン誘導体は優れた血糖降下作用と AR 阻害作用を有しており、糖尿病合併症の予防ならびに治療において有効である。

本発明の化合物を糖尿病合併症の予防ならびに治療を目的としてヒトに投与する場合はこれを内用、外用または局所投与に適した有機または無機の補助成分と共に固形製剤、半固形製剤または液状製剤として、経口的あるいは

[In type (XXXI), R<sup>8</sup> shows methyl group or ethyl group. A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup> and X are same as meaning of showing in the General Formula (V).]

[0099]

[Chemical Formula 36]

[0100]

[In type (XXXII), R<sup>4</sup> is same as meaning of showing in the General Formula (V).]

[0101]

[Chemical Formula 37]

[0102]

[In type (XXXIII), A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、R<sup>4</sup> and R<sup>8</sup> are General Formula (V) and same as meaning of showing in General Formula (XXXI).]

[0103]

Furthermore, compound which is displayed with General Formula (XXXI) is the substance of public knowledge, or it can produce or according to known method [Journal of Chemical Society (C) (Journal of the Chemical Society (JCSIA) (C)), 966 year c.f. 1816 - 1821 and 1].

[0104]

pyrido pyrimidine derivative of this invention has had blood glucose lowering action and AR inhibition which are superior, it is effective in prevention and treatment of diabetes accompanying disease.

When compound of this invention is prescribed to human with prevention and treatment of diabetes accompanying disease as objective, it is dosage possible in the oral or parenteral this for inside, with coingredient of organic or inorganic which is suited for external use or topical

は非経口的に投与可能である。

その投与形態としては、経口製剤として錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤、非経口製剤として座剤、注射剤、点滴剤、外用剤などとすることができる。

【0105】

投与量は症状の程度、患者の年齢、疾病の進捗などによって著しく異なるが、通常一日あたり 0.01mg/kg 乃至 200mg/kg、好ましくは 0.05mg/kg 乃至 50mg/kg、より好ましくは 0.1 乃至 10mg/kg の割合で、一日一乃至数回に分けて投与することができる。

【0106】

製剤化にあたっては通常の製剤担体を用い、当該技術分野における常法によってこれを作ることができる。

即ち、経口的固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤および必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤などを加えた後、常法に従い錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、被覆製剤などとする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが用いられる。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。

崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどが用いられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが用いられる。

着色剤としては医薬品への添加が許可されているものが用いられる。

矯味剤、矯臭剤としては、例えばココア末、ハッカ油、ハッカ脳、龍脳、芳香酸、桂皮末などが用いられる。

これらの錠剤、顆粒剤に、糖衣、ゼラチン衣、その他必要に応じて適宜コーティングを施す

administration as solid preparation、 semisolid formulation or liquid state formulation.

As administration form, as oral formulation it can make suppository、 injectable、 drip、 external preparation etc as tablets、 powder、 granule、 capsules、 emulsion、 suspension、 syrup、 parenteral formulation.

【0105】

dose it differs considerably at progress etc of age、 disease of the extent、 patient of disease、 but usually at one sunlight 0.01 mg/kg to 200 mg/kg、 preferably 0.05 mg/kg to 50 mg/kg、 more preferably 0.1 or ratio of 10 mg/kg、 dividing into one Akikazu to several times、 it can prescribe.

【0106】

This is formed with conventional method in this said technological field making use of conventional formulation support attitude of formulating、 it is possible .

Namely、 when oral solid preparation is produced、 after adding diluting agent and the according to need binder、 disintegrating agent、 lubricant、 colorant、 flavoring、 corrective etc to main agent、 it makes tablets、 powder、 granule、 capsules、 sheath formulation etc in accordance with the conventional method.

As diluting agent、 it can use for example lactose、 corn starch、 sucrose、 fructose、 sorbit、 crystalline cellulose、 silicon dioxide etc.

As binder、 it can use for example polyvinyl alcohol、 poly vinyl ether、 ethyl cellulose、 methylcellulose、 gum arabic、 traganth、 gelatin、 shellac、 hydroxypropyl starch、 polyvinyl pyrrolidone etc.

As disintegrating agent、 it can use for example starch、 agar、 gelatin powder、 crystalline cellulose、 calcium carbonate、 sodium hydrogen carbonate、 calcium citrate、 dextrin、 pectin etc.

As lubricant、 it can use for example magnesium stearate、 talc、 polyethylene glycol、 silica、 hardened vegetable oil etc.

Those which grant are done it can use addition to medical drug as colorant.

As flavoring、 corrective、 it can use for example cocoa flour、 mint oil、 mint、 gentian、 fragrance acid、 powdered cinnamon bark etc.

In these tablets、 granule、 sugar coat、 gelatin coat、 in addition administering according to need as needed coating

ことはなんら差しつかえない。

注射剤を調整する場合には必要に応じて主薬に pH 調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し常法により、皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

【0107】

【実施例】

以下、実施例をもって本発明を更に詳細に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。

なお、実施例中に述べる化合物の物性値は、プロトン核磁気共鳴スペクトル(NMR)は日立 R-1200(60MHz), Varian Unity 400(400MHz)を、赤外分光スペクトル(IR)は Jeol IR-810 を、融点(m.p.)は Yazawa BY-10 を用いて測定した。

【0108】

(実施例 1)

1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(XXXIV)及び 1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸(XXXV)の合成法

A.1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン及び 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[3,2-d]-3,1-オキサジンの合成法

2,3-ピリジンジカルボン酸無水物(31.6g, 0.21mol)のクロロホルム懸濁液(140ml, エタノールフリー)にトリメチルシリルアジド(29.5ml, 0.22mol)を加え、反応が開始するまで注意深く加熱した。

最初の急激な窒素の発生がおさまった後、さらに 1 時間加熱還流を行った。

氷冷下にて反応液にエタノール(12.4ml, 0.21mol)を加え、さらに 15 分間攪拌した後析出した沈殿をろ取、乾燥した。

この沈殿物をアセトニトリル(180ml)中にて 1 時間加熱還流した後析出した沈殿をろ取し、目的とする 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン及び 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[3,2-d]-3,1-オキサジン(乳白色粉末, 28.4g, 82%)を混合物として得た。

does not become inconvenient what.

When injectable is adjusted, it adds pH adjustment medicine and buffer, stabilizer, solubilizer etc in according to need main agent and it makes injectable for subcutaneous, intramuscular, intravenous with conventional method.

[0107]

[Working Example(s)]

this invention furthermore is explained in detail below, with Working Example, but this invention is not something which is limited in what these.

Furthermore, as for property value of compound which is expressed in the Working Example, as for proton nuclear magnetic resonance spectrum (nmr) Hitachi R-1200 (60 MHz), Varian Unity 400 (400 MHz), as for the infrared spectrum (IR) Jeol IR-810, it measured melting point (m.p.) making use of Yazawa BY-10.

[0108]

(Working Example 1)

1 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl) methyl] benzyl} - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine-3- ethylacetate ester (XXXIV) and 1 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl) methyl] benzyl} - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d] pyrimidine-3- acetic acid (XXXV)

A.1, 2- dihydro-2, 4- di oxo pyrido [2 and 3 -d] - 3 and 1 -oxazine and 1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido [3 and 2 -d] - 3 and 1 -oxazine synthetic method

Until 2 and 3 -pyridine dicarboxylic acid reaction starts in chloroform suspension (140 ml, ethanol free) of anhydrous thing (31.6 g, 0.21 mol) including trimethylsilyl azido (29.5 ml, 0.22 mol), note it heated deeply.

After occurrence of initial sudden nitrogen is settled, furthermore 1 hour heating and refluxing was done.

With under ice cooling in reaction mixture including ethanol (12.4 ml, 0.21 mol), furthermore 15 min after agitating, it filtered and dried precipitation which was precipitated.

This precipitate 1 hour heating and refluxing after doing, it filtered precipitation which was precipitated in acetonitrile (180 ml), 1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido where it makes the objective [2 and 3 -d] - 3 and 1 -oxazine and 1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido [3 and 2 -d] - 3 and 1 -oxazine it acquired (milky white powder, 28.4g, 82%) as mixture.

尚、1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [2,3-d]-3,1-オキサジン及び 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[3,2-d]-3,1-オキサジンの生成比は、400MHzNMR より 4:1 であった。

## 【0109】

B,N-(3-アミノピコリノイル)グリシン エチルエステル 及び N-(2-アミノニコチノイル)グリシン エチルエステルの合成法

1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン及び 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド [3,2-d]-3,1-オキサジンの混合物 (12.0g,73.1mmol)、グリシン エチルエステル・塩酸塩(10.2g,73.1mmol)、トリエチルアミン (22.4ml,160.9mmol) のトルエン懸濁液 (200ml) を 6 時間加熱還流した。

反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(3:1)溶出画分より目的とする N-(3-アミノピコリノイル)グリシン エチルエステル (淡黄色油状,2.4g,15%) を、n-ヘキサン-酢酸エチル(1:2) 溶出画分より目的とする N-(2-アミノニコチノイル)グリシン エチルエステル(淡黄色固体,7.6g,48%)を得た。

## 【0110】

C,2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

N-(2-アミノニコチノイル)グリシン エチルエステル(6.9g,30.9mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(10.0g,61.8mmol)を 130 deg C にて融解させ、さらに 30 分間撹拌した。

反応液を冷却し生じた固体をエタノールを加えて洗浄、ろ取し、目的とする 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル (白色粉末,7.4g,96%)を得た。

## 【0111】

D,1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法 n-ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム (鉱油中 60%,0.41g,10.3mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液(30ml)中に 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-

Furthermore 1 and 2-dihydro-2, 4- di oxo pyrido [2 and 3 -d ] - 3 and 1 -oxazine and 1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido [3 and 2 -d ] - 3 and 1 -oxazine product ratio 4: 1 was than 400 MHz nmr.

## 【0109】

synthetic method of B. N- (3 -amino picolinoyl ) glycine ethyl ester and N- (2 -amino nicotinoyl ) glycine ethyl ester

1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido [2 and 3 -d ] - 3 and 1 -oxazine and 1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido [3 and 2 -d ] - 3 and 1-oxazine mixture (12.0 g,73.1 mmol ), glycine ethyl ester \* acetate (10.2 g,73.1 mmol ), toluene suspension (200 ml ) of triethylamine (22.4 ml,160.9 mmol ) 6 hours heating and refluxing was done.

In reaction mixture twice it extracted with ethylacetate including saturated aqueous sodium bicarbonate solution, organic layer after drying, vacuum distillation did solvent with the anhydrous sodium sulfate.

residue it attached on silica gel column chromatography, from n- hexane-ethylacetate (3: 1) elution fraction N- (3 -amino picolinoyl ) glycine ethyl ester (pale yellow oily,2.4g,15% ) which is made objective, it acquired N- (2 -amino nicotinoyl ) glycine ethyl ester (pale yellow solid,7.6g,48% ) which is made objective from n- hexane-ethylacetate (1: 2) elution fraction.

## 【0110】

synthetic method of C,2, 4- di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester

N- (2 -amino nicotinoyl ) glycine ethyl ester (6.9 g,30.9 mmol ), 1, 1' -carbonyl diimidazole melting (10.0 g,61.8 mmol ) with 130 deg C,furthermore 30 min it agitated.

It cooled reaction mixture and including ethanol it washed, filtered the solid which it occurs, 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido where it makes objective itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (white powder,7.4g,96% ).

## 【0111】

D, 1- (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido at a time under ice cooling trace it added [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (2.6 g,10.3 mmol ) in N, N- dimethylformamide suspension (30 ml ) of sodium hydride (In 60% mineral oil and 0.41 g,10.3 mmol ) which was

テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステル(2.6g,10.3mmol)を氷冷下少量づつ加え、室温にて 30 分間撹拌した後、4-ニトロベンジルブロミド(2.5g,11.3mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(15ml)を氷冷下滴下し、さらに室温にて一夜撹拌した。

反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1)溶出画分より目的とする 1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステル(淡黄色固体,3.6g,90%)を得た。

#### 【0112】

E.1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルの合成法 1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステル(7.2g,18.7mmol)、10%パラジウム-炭素(0.72g)をテトラヒドロフラン-メタノール混合溶液(1:1,60ml)に懸濁させ、水素気流下、室温にて一夜撹拌した。

反応液をろ過した後溶媒を減圧留去し、目的とする 1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステル(淡黄色アモルファス,6.5g,98%)を得た。

#### 【0113】

F.1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルの合成法

1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステル(3.9g,11.1mmol)のアセトン溶液(15ml)に蒸留水(3ml)、47%臭化水素(3.9ml,33.4mmol)を加えた後、5 deg C以下にて亜硝酸ナトリウム(0.84g,12.2mmol)の水溶液(1.5ml)を滴下し、30分間撹拌した。

さらにアクリル酸エチル(7.2ml,66.7mmol)を加え、反応液を 40 deg C とした後、酸化銅(I)(0.16g,1.1mmol)を少量づつ加えた。

反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

washed with synthetic method n- hexane of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester 30 min after agitating, 4 -nitrobenzyl bromide the under ice cooling it dripped N, N- dimethylformamide solution (15 ml ) of (2.5 g,11.3 mmol ) with room temperature , furthermore overnight agitated with room temperature .

In reaction mixture after extracting with ethylacetate including water, you washed organic layer with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

vacuum distillation doing solvent, residue which is acquired it attached on silica gel column chromatography, 1 it makes objective - (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (pale yellow solid,3.6g,90% ) from n- hexane-ethylacetate (5: 1) elution fraction.

#### 【0112】

E. 1- (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method 1- of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (7.2 g,18.7 mmol ), suspension doing 10% palladium-carbon (0.72 g ) in tetrahydrofuran-methanol mixed solution (1: 1 and 60 ml ), under hydrogen stream, overnight it agitated with room temperature .

After filtering reaction mixture, solvent vacuum distillation was done, 1 it makes objective - (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (pale yellow amorphous,6.5g,98% ) was acquired.

#### 【0113】

F. 1- [4 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester

1 - (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido in acetone solution (15 ml ) of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (3.9 g,11.1 mmol ) distilled water (3 ml ), after adding 47% hydrogen bromide (3.9 ml, 33.4 mmol ), it dripped aqueous solution (1.5 ml ) of sodium nitrite (0.84 g,12.2 mmol ) with 5 deg C, or less 30 min agitated.

Furthermore after designating reaction mixture as 40 deg C including the ethyl acrylate (7.2 ml,66.7 mmol ), copper (I ) oxide (0.16 g,1.1 mmol ) was added at a time trace.

In reaction mixture after extracting with ethylacetate including water, you washed organic layer with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(7:1)溶出画分より目的とする 1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(淡黄色アモルファス, 4.4g, 76%)を得た。

#### [0114]

G.1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(4.3g, 8.4mmol)、チオ尿素(0.70g, 9.2mmol)、酢酸ナトリウム(0.76g, 9.2mmol)のエタノール溶液(50ml)を一夜加熱還流した。

反応液を氷水で冷却後析出した沈殿をろ取し、目的とする 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(白色粉末, 3.9g, 定量的)を得た。

#### [0115]

H.1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル 及び 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸の合成法

1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(2.7g, 5.8mmol)、2N 塩酸(29ml)のエタノール溶液(40ml)を 8 時間加熱還流した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、0.5%メタノール-クロロホルム溶出画分より目的とする 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾ

including water, you washed organic layer with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

vacuum distillation doing solvent, residue which is acquired it attached on silica gel column chromatography, 1 it makes objective - [4 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (pale yellow amorphous, 4.4g, 76% ) from n- hexane-ethylacetate (7: 1) elution fraction.

#### [0114]

G. 1- {4 - [(2 -imino-4- oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester

1 - [4 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (4.3 g, 8.4 mmol ), thiourea (0.70 g, 9.2 mmol ), ethanol solution (50 ml ) of sodium acetate (0.76 g, 9.2 mmol ) overnight heating and refluxing was done.

reaction mixture precipitation which after cooling was precipitated with ice water was filtered, 1 it makes objective - {4 - [(2 -imino-4- oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido the[2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (white powder, 3.9g, quantitative ) was acquired.

#### [0115]

H. 1- {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester and 1 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- acetic acid

1 - It extracted with ethylacetate {4 - [(2 -imino-4- oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (2.7 g, 5.8 mmol ), after 8 -hour heating and refluxing doing ethanol solution (40 ml ) of 2 Nhydrochloric acid (29 ml ), including water.

organic layer was washed with saturated saline and after drying, solvent the vacuum distillation was done with anhydrous sodium sulfate.

residue it attached on silica gel column chromatography, from 0.5% methanol-chloroform elution fraction 1 it makes the objective - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ]



リジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(XXXIV)(乳白色アモルファス,1.4g,52%)を、1%メタノール-クロロホルム溶出画分より目的とする1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸(XXXV)(白色固体,0.9g,36%)を得た。

## 【0116】

さらに 1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(XXXIV)(1.4g,2.9mmol)、2N水酸化ナトリウム水溶液(7.2ml)のテトラヒドロフラン-メタノール混合溶液(1:1,20ml)を室温で2時間半撹拌した。

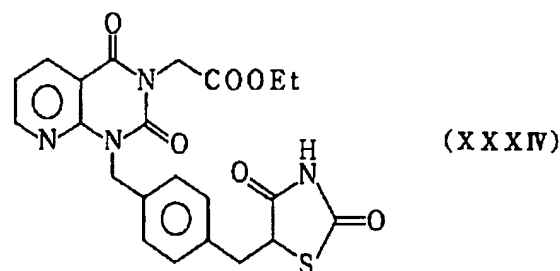
反応液に 1N 塩酸を加え pH5 とした後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルム溶出画分より目的とする 1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸(XXXV)(白色固体,1.0g,76%)を得た。

この物の NMR 及び IR データは下記式の構造(XXXIV)及び(XXXV)を支持する。

## 【0117】



## 【化 38】

## 【0118】

400MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,TMS);  $\delta$  (ppm) 1.29(3H,t,J=7.1Hz), 3.09(1H,dd,J=9.8,14.1Hz).

benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (XXXIV ) (milky white amorphous,1.4g,52% ), 1 it makes objective - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- acetic acid (XXXV ) (white solid,0.9g,36% ) from 1% methanol-chloroform elution fraction.

## 【0116】

Furthermore 1 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (XXXIV ) (1.4 g,2.9 mmol ), tetrahydrofuran-methanol mixed solution (1: 1 and 20 ml )of 2 Nsodium hydroxide water solution (7.2 ml ) 2 hours and a half was agitated with room temperature.

In reaction mixture after making pH 5 including 1 Nhydrochloric acid, it extractedwith ethylacetate.

organic layer was washed with saturated saline and after drying with anhydrous sodium sulfate,solvent vacuum distillation was done.

residue it attached on silica gel column chromatography, 1 it makes objective - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- acetic acid (XXXV ) (white solid,1.0g,76% ) from 1% methanol-chloroform elution fraction.

nmr and IR data of this ones structure of below-mentioned support formula (XXXIV ) and (XXXV ).

## 【0117】

## [Chemical Formula 38]

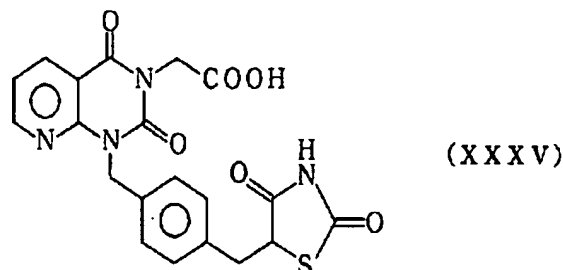
## 【0118】

400 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, TMS ); $\delta$  (ppm ) 1.29 (3 H,t,J=7.1 Hz ). 3.09 (1 H,dd,J=9.8,14.1 Hz ). 3.49 (1 H,dd,J=3.8,14.1

1.29(3H,t,J=7.1Hz), 3.09(1H,dd,J=9.8,14.1Hz), 3.49(1H,dd,J=3.8,14.1Hz), 4.24(2H,q,J=7.1Hz), 4.48(1H,dd,J=3.8,9.8Hz), 4.83(2H,s), 5.55(2H,s), 7.16(2H,d,J=8.2Hz), 7.24(1H,dd,J=4.8,7.7Hz), 7.44(2H,d,J=8.2Hz), 8.48(1H,dd,J=1.8,7.7Hz), 8.69(1H,dd,J=1.8,4.8Hz)

IR(CHCl<sub>3</sub>);ν(cm<sup>-1</sup>) 1760,1710,1670

[0119]



【化 39】

[0120]

400MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS); δ (ppm) 3.04(1H,dd,J=9.9,14.1Hz), 3.48(1H,dd,J=3.8,14.1Hz), 4.42(1H,dd,J=3.8,9.9Hz), 4.80(2H,s), 5.52(2H,s), 7.16(2H,d,J=8.1Hz), 7.24(1H,dd,J=4.8,7.7Hz), 7.42(2H,d,J=8.1Hz), 8.47(1H,dd,J=2.0,7.7Hz), 8.80(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 11.06(1H,brs)

IR(KBr);ν(cm<sup>-1</sup>) 1750,1700,1670

[0121]

(実施例 2)

1-{3-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(XXXVI)及び 1-{3-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸(XXXVII)の合成法

A.1-(3-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

実施例 1・Dと同様の方法により、実施例 1・Cで得た 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルと 3-ニトロベンジルブロミドを反応させ、

Hz), 3.09 (1 H,dd,J=9.8,14.1 Hz), 3.49 (1 H,dd,J=3.8,14.1 Hz), 4.24 (2 H,q,J=7.1 Hz), 4.48 (1 H,dd,J=3.8,9.8 Hz), 4.83(2 H,s), 5.55 (2 H,s), 7.16 (2 H,d,J=8.2 Hz), 7.24 (1 H,dd,J=4.8,7.7 Hz), 7.44 (2 H,d,J=8.2 Hz), 8.48 (1 H,dd,J=1.8,7.7 Hz), 8.69 (1 H,dd,J=1.8,4.8 Hz)

IR (CHCl<sub>3</sub>);ν(cm<sup>-1</sup>) 1760, 1710 and 1670

[0119]

[Chemical Formula 39]

[0120]

400 MHz nmr (CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS); δ (ppm) 3.04 (1 H,dd,J=9.9,14.1 Hz), 3.48 (1 H,dd,J=3.8,14.1 Hz), 4.42 (1 H,dd,J=3.8,9.9 Hz), 4.80 (2 H,s), 5.52 (2 H,s), 7.16(2 H,d,J=8.1 Hz), 7.24 (1 H,dd,J=4.8,7.7 Hz), 7.42 (2 H,d,J=8.1 Hz), 8.47 (1 H,dd,J=2.0,7.7 Hz), 8.80 (1 H,dd,J=2.0,4.8 Hz), 11.06 (1 H,brs)

IR (KBr);ν(cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700 and 1670

[0121]

(Working Example 2)

1 - {3 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl) methyl] benzyl} - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine-3- ethylacetate ester (XXXVI) and 1 - {3 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl) methyl] benzyl} - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d] pyrimidine-3- acetic acid (XXXVII)

A. 1 - (3 -nitrobenzyl) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d] pyrimidine-3- ethylacetate ester

2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido where it acquires with Working Example 1 \* C with method which is similar to Working Example 1 \* D, [2 and 3 -d] pyrimidine-3- ethylacetate ester 3 -nitrobenzyl bromide reacting, 1 it makes

目的とする 1-(3-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

【0122】

B.1-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法実施例 1・E と同様の方法により、1-(3-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルを 10%パラジウム-炭素を用いて還元し、目的とする 1-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

【0123】

C.1-[3-(2-ブromo-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

実施例 1・F と同様の方法により、1-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルとアクリル酸エチルを反応させ、目的とする 1-[3-(2-ブromo-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

【0124】

D.1-{3-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

実施例 1・G と同様の方法により、1-[3-(2-ブromo-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルとチオ尿素を反応させ、目的とする 1-{3-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

【0125】

E.1-{3-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル 及び 1-{3-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキ

objective - (3 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine-3-ethylacetate ester.

[0122]

B. 1- (3 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido with method which is similar to the synthetic method Working Example 1 \* E of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3-ethylacetate ester, 1 - (3 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester was reduced making use of 10% palladium-carbon, 1 it makes objective - (3 -amino benzyl ) - 2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester was acquired.

[0123]

C. 1- [3 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester

1 - (3 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester and 1 reacting, it designates the ethyl acrylate as objective - [3 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester with method which is similar to Working Example 1 \* F.

[0124]

D. 1- {3 - [(2 -imino-4- oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester

1 - [3 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester and 1 reacting, it designates the thiourea as objective - {3 - [(2 -imino-4- oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester with method which is similar to Working Example 1 \* G.

[0125]

E. 1- {3 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester and 1 - {3 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3

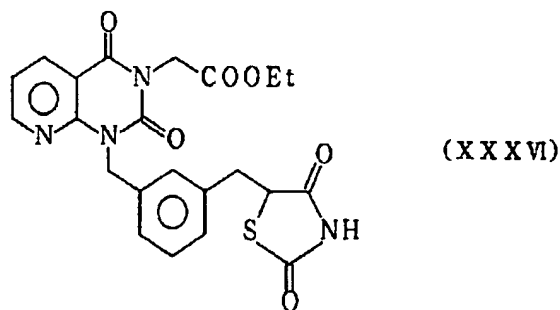
ソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸の合成法

実施例 1・ H と同様の方法により、1-{3-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを 2N 塩酸を用いて加水分解し、目的とする 1-{3-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(XXXVI)及び 1-{3-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸(XXXVII)を得た。

また、1-{3-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(XXXVI)を 2N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて加水分解し、目的とする 1-{3-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸(XXXVII)を得た。

この物の NMR 及び IR データは下記式の構造(XXXVI)及び(XXXVII)を支持する。

【0126】



【化 40】

【0127】

60MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,TMS);  $\delta$  (ppm)  
 1.29(3H,t,J=7Hz), 3.00~3.60(2H,m),  
 4.25(2H,q,J=7Hz), 4.51(1H,dd,J=4,9Hz),  
 4.85(2H,s), 5.57(2H,s), 7.05~8.85(7H,ArH)

【0128】

【化 41】

-d ] pyrimidine-3- acetic acid

With method which is similar to Working Example 1 \* H, 1 - { 3 - [(2 -imino-4- oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester hydrolysis was done making use of 2 Nhydrochloric acid, 1 it makes the objective - { 3 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (XXXVI ) and 1 - { 3 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- acetic acid (XXXVII ) was acquired.

In addition, 1 - { 3 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (XXXVI ) hydrolysis wasdone making use of 2 Nsodium hydroxide water solutions, 1 it makes objective - { 3 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- acetic acid (XXXVII ) was acquired.

nmr and IR data of this ones structure of below-mentioned support formula (XXXVI ) and (XXXVII ).

【0126】

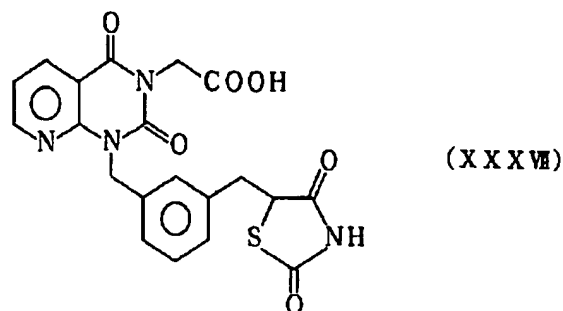
[Chemical Formula 40]

【0127】

60 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, TMS );;de (ppm ) 1.29 (3 H,t,J=7 Hz ), 3.00 - 3.60 (2 H,m ), 4.25 (2 H,q,J=7 Hz ), 4.51 (1 H,dd,J=4,9 Hz ), 4.85 (2 H,s ),5.57 (2 H,s ), 7.05 - 8.85 (7 H,ArH )

【0128】

[Chemical Formula 41]



## 【0129】

400MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS); δ (ppm)  
 3.05(1H,dd,J=9.9,14.1Hz), 3.48(1H,dd,J=3.8,14.1Hz),  
 4.43(1H,dd,J=3.8,9.9Hz), 4.81(2H,s), 5.55(2H,s),  
 7.11(1H,d,J=7.7Hz), 7.24(1H,dd,J=4.8,7.9Hz),  
 7.24(1H,t,J=7.7Hz), 7.33(1H,s), 7.39(1H,d,J=7.7Hz),  
 8.47(1H,dd,J=1.8,7.9Hz),  
 8.69(1H,dd,J=1.8,4.8Hz)IR(KBr); ν (cm<sup>-1</sup>)  
 1750,1700,1650

## 【0130】

(実施例 3)

1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,2-d] ピリミジン-3-酢酸 (XXXVIII)の合成法

A.2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

実施例 1・ C と同様の方法により、実施例 1・ B で得た N-(3-アミノピコリノイル)グリシン エチルエステルと 1,1'-カルボニルジイミダゾールを反応させ、目的とする 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

## 【0131】

B.1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法実施例 1・ D と同様の方法により、2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルと 4-ニトロベンジルブロミドを反応させ、目的とする 1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

## 【0132】

## 【0129】

400 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS );;de (ppm ) 3.05  
 (1 H,dd,J=9.9,14.1 Hz ), 3.48 (1 H,dd,J=3.8,14.1 Hz ),  
 4.43 (1 H,dd,J=3.8,9.9 Hz ), 4.81 (2 H,s ), 5.55 (2 H,s ),  
 7.11 (1 H,d,J=7.7 Hz ), 7.24 (1 H,dd,J=4.8,7.9 Hz ), 7.24  
 (1 H,t,J=7.7 Hz ), 7.33 (1 H,s ), 7.39 (1 H,d,J=7.7 Hz ),  
 8.47 (1 H,dd,J=1.8,7.9 Hz ), 8.69 (1 H,dd,J=1.8,4.8 Hz )  
 IR (KBr );;nu(cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700 and 1650

## 【0130】

(Working Example 3 )

1 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl }  
 - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method  
 of [3 and 2 -d ] pyrimidine-3- acetic acid (XXXVIII )

synthetic method of A.2, 4- di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido  
 [3 and 2 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester

N- (3 -amino pi coli no yl ) glycine ethyl ester which is  
 acquired with Working Example 1 \* B with method which is  
 similar to Working Example 1 \* C, and 1, 1' -carbonyl  
 diimidazole reacting, 2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro  
 pyrido where it makes objective it acquired [3 and 2 -d ]  
 pyrimidine-3- ethylacetate ester.

## 【0131】

2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 2 -d ]  
 pyrimidine-3- ethylacetate ester 4 -nitrobenzyl bromide  
 reacting, 1 it makes objective -(4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di  
 oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [3 and 2 -d ]  
 pyrimidine-3- ethylacetate ester B. 1- (4 -nitrobenzyl ) - 2  
 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido with method which is  
 similar to synthetic method Working-Example 1 \* D of [3 and  
 2 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester.

## 【0132】

C.1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルの合成法 1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステル (1.7g, 4.4mmol)、塩化スズ(II)・2水和物 (4.0g, 17.5mmol)のエタノール溶液(17ml)を1時間半加熱還流した。

反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え pH9 とした後、クロロホルムで 2 回抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去し、目的とする 1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステル (黄色固体, 1.4g, 88%)を得た。

#### 【0133】

D.1-[4-(2-ブromo-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルの合成法

実施例 1・F と同様の方法により、1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルをメルバイン反応に付し、目的とする 1-[4-(2-ブromo-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルを得た。

#### 【0134】

E.1-{4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルの合成法

実施例 1・G と同様の方法により、1-[4-(2-ブromo-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルとチオ尿素を反応させ、目的とする 1-{4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルを得た。

#### 【0135】

F.1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸の合成法

C. 1- (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method 1- of [3 and 2 -d ] pyrimidine-3-ethylacetate ester (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 2 -d ] pyrimidine-3-ethylacetate ester (1.7 g, 4.4 mmol ), ethanol solution (17 ml ) of tin chloride (II ) \*dihydrate (4.0 g, 17.5 mmol ) 1.5 hours heating and refluxing was done.

In reaction mixture after making pH 9 including 1 N sodium hydroxide water solution, the twice it extracted with chloroform and dried organic layer with anhydrous sodium sulfate.

solvent vacuum distillation was done, 1 it makes objective - (4 -amino benzyl ) - 2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 2 -d ] pyrimidine-3-ethylacetate ester (yellow solid, 1.4g, 88% ) was acquired.

#### 【0133】

D. 1- [4 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [3 and 2 -d ] pyrimidine-3-ethylacetate ester

With method which is similar to Working Example 1 \* F, 1 - (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 2 -d ] pyrimidine-3-ethylacetate ester it attached on Meerwein reaction, 1 it makes objective - [4 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [3 and 2 -d ] pyrimidine-3-ethylacetate ester.

#### 【0134】

E. 1- {4 - [(2 -imino-4- oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [3 and 2 -d ] pyrimidine-3-ethylacetate ester

1 - [4 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 2 -d ] pyrimidine-3-ethylacetate ester and 1 reacting, it designates the thiourea as objective - {4 - [(2 -imino-4- oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [3 and 2 -d ] pyrimidine-3-ethylacetate ester with method which is similar to Working Example 1 \* G.

#### 【0135】

F. 1- {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [3 and 2 -d ] pyrimidine-3- acetic acid

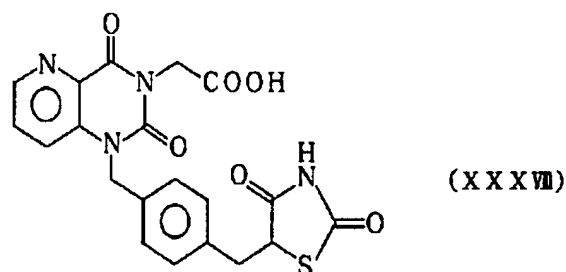
## 法

1-{4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステル(0.91g,2.0mmol)を 2N 塩酸(20ml)中にて2時間半加熱還流を行なった後、水と酢酸エチルを加え析出した沈殿をろ取した。

残渣をエタノール-n-ヘキサンより再結晶を行ない、目的とする 1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3-酢酸 (XXXVIII)(白色結晶,0.62g,72%,m.p.207~209 deg C)を得た。

この物の NMR 及び IR データは下記式の構造 (XXXVIII)を支持する。

【0136】



【化 42】

【0137】

400MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS); δ (ppm)  
 3.10(1H,dd,J=9.5,14.1Hz),  
 3.46(1H,dd,J=3.8,14.1Hz),  
 4.44(1H,dd,J=3.8,9.5Hz), 4.89(1H,d,J=16.2Hz),  
 4.93(1H,d,J=16.2Hz), 5.36(2H,s), 7.22(4H,s),  
 7.51(2H,d,J=2.7Hz), 8.61(1H,t,J=2.7Hz)

IR(KBr);ν(cm<sup>-1</sup>) 1750,1700,1660

【0138】

(実施例 4)

1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3-酢酸(XXXIX)の合成法

A.2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの

1 - { 4 - [(2 - imino-4- oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido precipitation which after doing 2 hours and a half heating and refluxing in 2 Nhydrochloric acid (20 ml ), precipitated [3 and 2 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (0.91 g,2.0 mmol ) including water and ethylacetate was filtered.

residue recrystallization was done from ethanol-n- hexane, 1 it makes objective - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl }- 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 2 -d ] pyrimidine-3- acetic acid (XXXVIII ) (white crystal,0.62g,72%,m.p.207~209 deg C ) was acquired.

nmr and IR data of this ones support structure (XXXVIII ) ofbelow-mentioned formula.

【0136】

[Chemical Formula 42]

【0137】

400 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS );;δ (ppm ) 3.10 (1 H,dd,J=9.5,14.1 Hz ), 3.46 (1 H,dd,J=3.8,14.1 Hz ), 4.44 (1 H,dd,J=3.8,9.5 Hz ), 4.89 (1 H,d,J=16.2 Hz ), 4.93 (1 H,d,J=16.2 Hz ), 5.36(2 H,s ), 7.22 (4 H,s ), 7.51 (2 H,d,J=2.7 Hz ), 8.61 (1 H,t,J=2.7 Hz )

IR (KBr );;ν (cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700 and 1660

【0138】

(Working Example 4 )

1 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- acetic acid (XXXIX )

synthetic method of A.2, 4- di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester

## 合成法

3-アミノイソニコチン酸 メチルエステル (2.8g, 18.5mmol) とイソシアノ酢酸 エチルエステル (2.6ml, 23.2mmol) との混合物を 50 deg C にて均質になるまで加熱し、さらに 15 分間加熱した。

反応液を冷却した後無水エタノール (35ml) 及び濃アンモニア水 (11ml) を加え、50 deg C にて 6 時間撹拌した。

反応液に 1N 塩酸を加え pH1 とした後析出した沈殿をろ取り、目的とする 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル (淡黄色粉末, 4.1g, 89%) を得た。

## 【0139】

B. 1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法実施例 1・D と同様の方法により、2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルと 4-ニトロベンジルブロミドを反応させ、目的とする 1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

## 【0140】

C. 1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法実施例 3・C と同様の方法により、1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを塩化スズ (II)・2 水和物を用いて還元し、目的とする 1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを得た。

## 【0141】

D. 1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルの合成法

実施例 1・F と同様の方法により、1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルとアクリル酸エチルを反応させ、目的とする 1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [3,4-d] ピリミジン-3-酢酸 エチル

エステルを得た。

## [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester

3 -amino isonicotinic acid methyl ester (2.8 g, 18.5 mmol ) with isocyanato ethylacetate ester (2.6 ml, 23.2 mmol ) with until with 50 deg C it becomes the uniform, it heated mixture, furthermore 15 min heated.

After cooling reaction mixture, 6 hours it agitated with 50 deg C anhydrous ethanol (35 ml ) and including concentrated ammonia water (11 ml ).

After making pH 1 , including 1 Nhydrochloric acid precipitation which was precipitated was filtered in reaction mixture, 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido where it makes objective [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (pale yellow powder, 4.1g, 89% ) was acquired.

## 【0139】

2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester 4 -nitrobenzyl bromide reacting, 1 it makes objective -(4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester B. 1- (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido with method which is similar to synthetic method Working Example 1 \* D of [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester.

## 【0140】

C. 1- (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido with method which is similar to the synthetic method Working Example 3 \* C of [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester, 1 - (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester was reduced making use of tin chloride (II ) \* dihydrate, 1 it makes objective - (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester was acquired.

## 【0141】

D. 1- [4 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester

1 - (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester and 1 reacting, it designates the ethyl acrylate as objective - [4 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [3 and 4 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester with method which is similar to Working Example 1 \* F.



エステルを得た。

【0142】

E. 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルの合成法

実施例 1・ G と同様の方法により、1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルとチオ尿素を反応させ、目的とする 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルを得た。

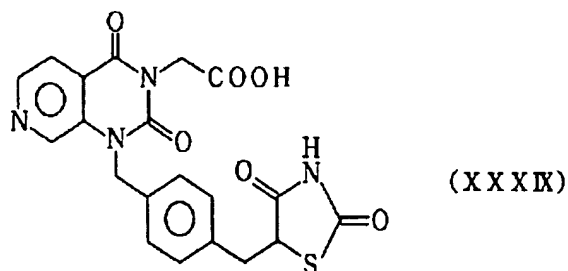
【0143】

F. 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3-酢酸の合成法

実施例 3・ F と同様の方法により、1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3-酢酸エチルエステルを 2N 塩酸で処理し、目的とする 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3-酢酸 (XXXIX)(m.p.161~164 deg C)を得た。

この物の NMR 及び IR データは下記式の構造 (XXXIX)を支持する。

【0144】



【化 43】

【0145】

【0142】

E. 1-[4-[(2-imino-4-oxo thiazolidine-5-yl) methyl] benzyl]-2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [3 and 4 -d] pyrimidine-3- ethylacetate ester

1-[4-(2-bromo-2-ethoxy carbonyl ethyl) benzyl]-2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 4 -d] pyrimidine-3- ethylacetate ester and 1 reacting, it designates the thiourea as objective - {4-[(2-imino-4-oxo thiazolidine-5-yl) methyl] benzyl}-2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [3 and 4 -d] pyrimidine-3-ethylacetate ester with method which is similar to Working Example 1 \* G.

【0143】

F. 1-[4-[(2 and 4-di oxo thiazolidine-5-yl) methyl] benzyl]-2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [3 and 4 -d] pyrimidine-3- acetic acid

1-[4-[(2-imino-4-oxo thiazolidine-5-yl) methyl] benzyl]-2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 4 -d] pyrimidine-3- ethylacetate ester was treated with 2 Nhydrochloric acid with the method which is similar to Working Example 3 \* F, 1 it makes objective - {4-[(2 and 4-di oxo thiazolidine-5-yl) methyl] benzyl}-2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [3 and 4 -d] pyrimidine-3-acetic acid (XXXIX) (m.p.161~164 deg C) was acquired.

nmr and IR data of this ones support structure (XXXIX) of below-mentioned formula.

【0144】

[Chemical Formula 43]

【0145】

400MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS); δ (ppm)  
 3.07(1H,dd,J=9.9,14.1Hz),  
 3.49(1H,dd,J=3.8,14.1Hz), 4.43(1H,dd,  
 J=3.8,9.9Hz), 4.86(2H,s), 5.39(1H,d,J=16.5Hz),  
 5.44(1H,d,J=16.5Hz), 7.22(2H,d,J=8.2Hz),  
 7.27(2H,d,J=8.2Hz), 8.00(1H,d,J=4.7Hz),  
 8.51(1H,d,J=4.7Hz), 8.65(1H,s), 11.55(1H,brs)

IR(KBr);ν(cm<sup>-1</sup>) 1750,1700,1680

【0146】

(実施例 5)

1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸エチルエステル(XXXX)及び 1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸(XXXXI)の合成法

A.N-(3-アミノピコリノイル)-β-アラニン エチルエステル 及び N-(2-アミノニコチノイル)-β-アラニン エチルエステルの合成法

実施例 1・ B と同様の方法により、実施例 1・ A で得た 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン及び 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[3,2-d]-3,1-オキサジンの混合物とβ-アラニン エチルエステル・ 塩酸塩を反応させ、目的とする N-(3-アミノピコリノイル)-β-アラニン エチルエステル及び N-(2-アミノニコチノイル)-β-アラニン エチルエステルを得た。

【0147】

B.2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルの合成法

実施例 1・ C と同様の方法により、N-(2-アミノニコチノイル)-β-アラニン エチルエステルと 1,1'-カルボニルジイミダゾールを反応させ、目的とする 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸エチルエステルを得た。

【0148】

C.1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルの合成法

実施例 1・ D と同様の方法により、2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミ

400 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS );δ (ppm ) 3.07 (1 H,dd,J=9.9,14.1 Hz ), 3.49 (1 H,dd,J=3.8,14.1 Hz ), 4.43 (1 H,dd, J=3.8,9.9 Hz ), 4.86 (2 H,s ), 5.39 (1 H,d,J=16.5 Hz ), 5.44(1 H,d,J=16.5 Hz ), 7.22 (2 H,d,J=8.2 Hz ), 7.27 (2 H,d,J=8.2 Hz ), 8.00 (1 H,d,J=4.7 Hz ), 8.51 (1 H,d,J=4.7 Hz ), 8.65 (1 H,s ), 11.55 (1 H,brs )

IR (KBr );ν (cm<sup>-1</sup> ) 1750, 1700 and 1680

【0146】

(Working Example 5 )

1 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester (XXXX ) and 1 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propanoic acid (XXXXI )

A. N- (3 -amino 𐄂 coli no yl ) -;be -alanine ethyl ester and N- (2 -amino nicotinoyl ) -;be -alanine ethyl ester synthetic method

1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido where it acquires with Working Example 1 \* A with method which is similar to Working Example 1 \* B, [2 and 3 -d ] - 3 and 1 -oxazine and 1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido [3 and 2 -d ] - 3 and 1 -oxazine mixture and the;be -alanine ethyl ester \* acetate reacting, N- which it makes objective (3 -amino 𐄂 coli no yl ) - the;be -alanine ethyl ester and N- (2 -amino nicotinoyl ) - it acquired the;be -alanine ethyl ester.

【0147】

synthetic method of B.2, 4- di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester

N- (2 -amino nicotinoyl ) - the;be -alanine ethyl ester and 1, 1' -carbonyl diimidazole reacting, 2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido where it makes objective it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester with the method which is similar to Working Example 1 \* C.

【0148】

C. 1- (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester

2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester 4 -nitrobenzyl

ジン-3-プロピオン酸 エチルエステルと 4-ニトロベンジルブロミドを反応させ、目的とする 1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを得た。

【0149】

D. 1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルの合成法

実施例 1・E と同様の方法により、1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを 10%パラジウム-炭素を用いて還元し、目的とする 1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを得た。

【0150】

E. 1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルの合成法

実施例 1・F と同様の方法により、1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルとアクリル酸エチルを反応させ、目的とする 1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを得た。

【0151】

F. 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルの合成法

実施例 1・G と同様の方法により、1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルとチオ尿素を反応させ、目的とする 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを得た。

【0152】

G. 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラ

bromide reacting, 1 it makes objective -(4-nitrobenzyl) - 2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester with method which is similar to Working Example 1 \* D.

【0149】

D. 1- (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester

With method which is similar to Working Example 1 \* E, 1 - (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester was reduced making use of 10% palladium-carbon, 1 it makes objective- (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester was acquired.

【0150】

E. 1- [4 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester

1 - (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester and 1 reacting, it designates the ethyl acrylate as objective - [4 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester with method which is similar to Working Example 1 \* F.

【0151】

F. 1- {4 - [(2 -imino-4- oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester

1 - [4 - (2 -bromo -2- ethoxy carbonyl ethyl ) benzyl ] - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester and 1 reacting, it designates the thiourea as objective - {4 - [(2 -imino-4- oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester with method which is similar to Working Example 1 \* G.

【0152】

G. 1- {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3

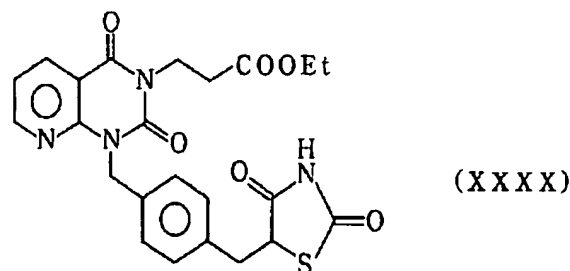
チル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステル及び 1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸の合成法

実施例 1・ H と同様の方法により、1-{4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステルを2N塩酸を用いて加水分解し、目的とする 1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステル(XXXX)及び 1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸(XXXXI)を得た。

また、1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸 エチルエステル(XXXX)を2N水酸化ナトリウム水溶液を用いて加水分解し、目的とする 1-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-プロピオン酸(XXXXI)を得た。

この物のNMR及びIRデータは下記式の構造(XXXX)及び(XXXXI)を支持する。

【0153】



【化 44】

【0154】

60MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,TMS); δ (ppm)  
 1.22(3H,t,J=7Hz), 2.72(2H,t,J=7Hz),  
 3.00~3.75(2H,m), 4.14(2H,q,J=7Hz),  
 4.42(2H,t,J=7Hz), 4.50(1H,dd,J=5,10Hz),  
 5.56(2H,t,J=7Hz), 7.11-8.77(7H,ArH)

benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester and 1 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propanoic acid

With method which is similar to Working Example 1 \* H, 1 - { 4 - [(2 -imino-4- oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester hydrolysis was done making use of 2 Nhydrochloric acid, 1 it makes the objective - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester (XXXX) and 1 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propanoic acid (XXXXI) was acquired.

In addition, 1 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propionic acid ethyl ester (XXXX) hydrolysis wasdone making use of 2 Nsodium hydroxide water solutions, 1 it makes objective - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzyl } - 2and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- propanoic acid (XXXXI) was acquired.

nmr and IR data of this ones structure of below-mentioned support formula (XXXX) and (XXXXI).

【0153】

[Chemical Formula 44]

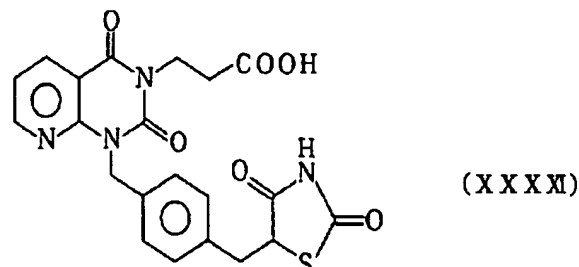
【0154】

60 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, TMS );;de (ppm ) 1.22 (3 H,t,J=7 Hz ), 2.72 (2 H,t,J=7 Hz ), 3.00 - 3.75 (2 H,m ), 4.14 (2 H,q,J=7 Hz ), 4.42 (2 H,t,J=7 Hz ),4.50 (1 H,dd,J=5,10 Hz ), 5.56 (2 H,s ), 7.11 - 8.77 (7 H,ArH )

5.56(2H,s), 7.11~8.77(7H,ArH)

IR(CHCl<sub>3</sub>);ν(cm<sup>-1</sup>) 1760,1710,1670

【0155】



【化 45】

【0156】

400MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS); δ (ppm)  
2.70(2H,t,J=7.5Hz), 3.05(1H,dd,J=9.9,14.1Hz),  
3.48(1H,dd,J=3.8,14.1Hz), 4.38(2H,t,J=7.5Hz),  
4.43(1H,dd,J=3.8,9.9Hz), 5.53(2H,s),  
7.16(2H,d,J=8.2Hz), 7.22(1H,dd,J=4.8,7.7Hz),  
7.44(2H,d,J=8.2Hz), 8.45(1H,dd,J=1.8,7.7Hz),  
8.67(1H,dd,J=1.8,4.8Hz)

IR(KBr);ν(cm<sup>-1</sup>) 1750,1700,1650

【0157】

(実施例 6)

3-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステル(XXXXII)の合成法

A.1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸エチルエステルの合成法

n-ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム(鉱油中 60%,0.75g,18.6mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液(30ml)中に実施例 1-A で得た 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン及び 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[3,2-d]-3,1-オキサジンの混合物(2.8g,16.9mmol)を氷冷下少量づつ加え、室温にて 30 分間攪拌した後、ブromo酢酸エチルエステル(2.1ml,18.6mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)を氷冷下にて滴下し、さらに 1 時間半攪拌した。

IR (CHCl<sub>3</sub>);ν(cm<sup>-1</sup>) 1760, 1710 and 1670

【0155】

[Chemical Formula 45]

【0156】

400 MHz nmr (CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS );δ (ppm ) 2.70 (2 H,t,J=7.5 Hz ), 3.05 (1 H,dd,J=9.9,14.1 Hz ), 3.48 (1 H,dd,J=3.8,14.1 Hz ), 4.38 (2 H,t,J=7.5 Hz ), 4.43 (1 H,dd,J=3.8,9.9 Hz ), 5.53(2 H,s ), 7.16 (2 H,d,J=8.2 Hz ), 7.22 (1 H,dd,J=4.8,7.7 Hz ), 7.44 (2 H,d,J=8.2 Hz ), 8.45 (1 H,dd,J=1.8,7.7 Hz ), 8.67 (1 H,dd,J=1.8,4.8 Hz )

IR (KBr );ν(cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700 and 1650

【0157】

(Working Example 6 )

3 - ( 4 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4-tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester (XXXXII )

A.1, 2- dihydro-2, 4- di oxo pyrido [2 and 3 -d ] - 3 and 1 -oxazine -1- ethylacetate ester synthetic method

1 and 2-dihydro-2, 4- di oxo pyrido where in N, N-dimethylformamide suspension (30 ml ) of sodium hydride (In 60% mineral oil and 0.75 g,18.6 mmol ) which was washed with n- hexane it acquires with Working Example 1 \* A [2 and 3 -d ] - 3 and 1 -oxazine and 1 and 2-dihydro-2, 4- di oxo pyrido [3 and 2 -d ] - 3 and 1 -oxazine at a time under ice cooling trace it added the mixture (2.8 g,16.9 mmol ), with room temperature 30 min after agitating, it dripped the N, N-dimethylformamide solution (10 ml ) of ethyl bromoacetate ester (2.1 ml,18.6 mmol ) with under ice cooling , furthermore 1.5 hours agitated.

反応液を氷水に注ぎ析出した沈殿をろ取り、残渣を酢酸エチルに溶解させ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去し、目的とする 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸エチルエステル(桃色固体,1.6g,37%)を得た。

【0158】

B.2-(N-エトキシカルボニルメチル)アミノ-N'-(4-ニトロベンジル)ニコチン酸アミドの合成法

1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸エチルエステル(1.3g,5.4mmol)、4-ニトロベンジルアミン・塩酸塩(1.0g,5.4mmol)、トリエチルアミン(1.6ml,11.8mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液(20ml)を 60 deg C にて 2 時間撹拌した。

反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られる残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶を行い、目的とする 2-(N-エトキシカルボニルメチル)アミノ-N'-(4-ニトロベンジル)ニコチン酸アミド(淡黄色結晶,1.7g,86%)を得た。

【0159】

C.3-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステルの合成法 2-(N-エトキシカルボニルメチル)アミノ-N'-(4-ニトロベンジル)ニコチン酸アミド(1.7g,4.6mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(3.8g,23.2mmol)を 130 deg C にて融解させ、さらに 1 時間半撹拌した。

反応液を冷却し生じた固体をエタノールを加えて洗浄、ろ取り、目的とする 3-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステル(乳白色固体,1.1g,61%)を得た。

【0160】

D.3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステルの合成法 3-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステル(1.1g,2.8mmol)、10%パラジウム-炭素(0.11g)

You poured reaction mixture to ice water and you filtered precipitation which was precipitated, melted residue in ethylacetate and dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent vacuum distillation was done, 1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido where it makes objective [2 and 3 -d ] - 3 and 1 -oxazine -1- ethylacetate ester (peach color solid,1.6g,37% ) was acquired.

[0158]

synthetic method of B. 2- (N- ethoxy carbonyl methyl ) amino-N' - (4 -nitrobenzyl ) nicotinic acid amide

1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido [2 and 3 -d ] - 3 and 1 -oxazine -1- ethylacetate ester (1.3 g,5.4 mmol ), 4 -nitrobenzyl amine \*acetate (1.0 g,5.4 mmol ),N, N- dimethylformamide suspension (20 ml ) of triethylamine (1.6 ml,11.8 mmol ) 2 hours was agitated with 60 deg C.

In reaction mixture after extracting with ethylacetate including water, you washed organic layer with saturated saline and dried with anhydrous sodium sulfate.

vacuum distillation doing solvent, residue which is acquired recrystallization was done from ethylacetate-n- hexane, 2 it makes objective - (N- ethoxy carbonyl methyl ) amino-N' - (4 -nitrobenzyl ) nicotinic acid amide (pale yellow crystal,1.7g,86% ) was acquired.

[0159]

C. 3- (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method 2- (N- ethoxy carbonyl methyl ) amino-N' - (4 -nitrobenzyl ) nicotinic acid amide of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester (1.7 g,4.6 mmol ), 1, 1' -carbonyl diimidazole melting (3.8 g,23.2 mmol ) with 130 deg C, furthermore 1.5 hours it agitated.

It cooled reaction mixture and including ethanol it washed, filtered the solid which it occurs, 3 it makes objective - (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester (milky white solid,1.1g,61% ).

[0160]

D. 3- (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method 3- of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4-di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester (1.1 g,2.8 mmol ), suspension doing 10% palladium-carbon (0.11 g ) in tetrahydrofuran-methanol

をテトラヒドロフラン-メタノール混合溶液(1:1、20ml)に懸濁させ、水素気流下、室温にて一夜撹拌した。

反応液をろ過した後溶媒を減圧留去し、目的とする 3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 エチルエステル(乳白色固体,0.8g,83%)を得た。

【0161】

E.3-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 エチルエステルの合成法

3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 エチルエステル(0.83g,2.3mmol)のジクロロメタン溶液(10ml)に氷冷下にて 4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンクロライド(0.72g,2.3mmol)を加え、次いで ジイソプロピルエチルアミン(0.49ml,2.8mmol)を滴下し、室温にて一夜撹拌した。

反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、0.5%メタノール-クロロホルム溶出画分より目的とする 3-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 エチルエステル(XXXXII)(淡黄色アモルファス,0.65g,45%)を得た。

この物の NMR は下記式の構造(XXXXII)を支持する。

【0162】

【化 46】

mixed solution (1: 1 and 2 0 mm l ), under hydrogen stream, overnight it agitated with room temperature .

After filtering reaction mixture, solvent vacuum distillation was done, 3 it makes objective - (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1-ethylacetate ester (milky white solid,0.8g,83% ) was acquired.

[0161]

E. 3- (4 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester

3 - (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido in dichloromethane solution (10 ml ) of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester (0.83 g,2.3 mmol ) it dripped diisopropyl ethylamine (0.49 ml,2.8 mmol ) next with under ice cooling 4 - including [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzene sulfonyl chloride (0.72 g,2.3 mmol ), the overnight agitated with room temperature .

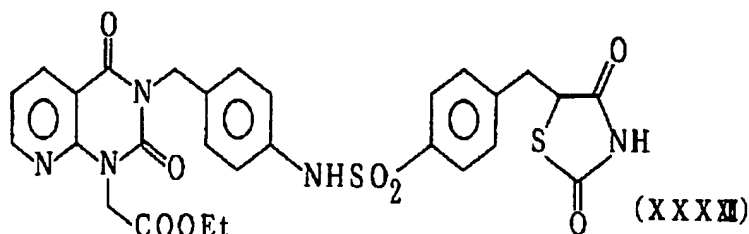
In reaction mixture it extracted with chloroform including water, the organic layer after drying, vacuum distillation did solvent with anhydrous sodium sulfate.

residue it attached on silica gel column chromatography, 3 it makes objective - (4 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester (XXXXII ) (pale yellow amorphous,0.65g,45% ) from 0.5% methanol-chloroform elution fraction.

nmr of this ones supports structure (XXXXII ) of below-mentioned formula.

[0162]

[Chemical Formula 46]



## 【0163】

60MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,TMS);  $\delta$  (ppm)  
 1.28(3H,t,J=7Hz), 2.95~3.55(2H,m),  
 4.24(2H,q,J=7Hz), 4.55(1H,t,J=6Hz),  
 4.90(1H,d,J=14Hz),5.14(2H,s),  
 5.40(1H,d,J=14Hz), 6.80~8.70(11H,ArH)

## 【0164】

(実施例 7)

3-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸(XXXXIII)の合成法

実施例 6 E で得た 3-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 エチルエステル(0.61g,0.98mmol)、2N 水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)のテトラヒドロフラン-メタノール混合溶液(1:1,6ml)を室温で 3 時間半撹拌した。

反応液に 1N 塩酸を加え pH5 とした後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルム溶出画分より目的とする 3-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸(XXXXIII)(白色アモルファス,0.52g,89%)を得た。

この物の NMR 及び IR データは下記式の構造(XXXXIII)を支持する。

## 【0165】

【化 47】

## 【0163】

60 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, TMS ); $\delta$ (ppm) 1.28 (3 H,t,J=7 Hz ),  
 2.95 - 3.55 (2 H,m ), 4.24 (2 H,q,J=7 Hz ), 4.55 (1 H,t,J=6  
 Hz ), 4.90 (1 H,d,J=14 Hz ),5.14 (2 H,s ), 5.40 (1 H,d,J=14  
 Hz ), 6.80 - 8.70 (11 H,ArH )

## 【0164】

(Working Example 7 )

3 - (4 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4-tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid (XXXXIII )

3 it acquires with Working Example 6 \* E - (4 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester (0.61 g,0.98 mmol ),tetrahydrofuran-methanol mixed solution (1: 1 and 6 ml ) of 2 Nsodium hydroxide water solution (2.5 ml ) 3 hours half was agitated with the room temperature.

In reaction mixture after making pH 5 including 1 Nhydrochloric acid, it extractedwith ethylacetate.

organic layer was washed with saturated saline, after drying with anhydrous sodium sulfate, the solvent vacuum distillation was done.

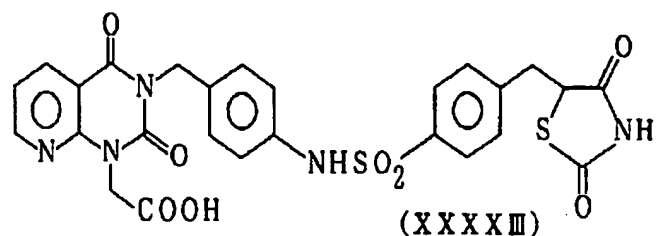
residue it attached on silica gel column chromatography, 3 it makes objective - (4 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid (XXXXIII ) (white amorphous,0.52g,89% ) from 1% methanol-chloroform elution fraction.

nmr and IR data of this ones support structure (XXXXIII ) ofbelow-mentioned formula.

## 【0165】

[Chemical Formula 47]





【0166】

400MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS); δ (ppm)  
 3.22(1H,dd,J=8.2,14.1Hz),  
 3.37(1H,dd,J=4.0,14.1Hz),  
 4.47(1H,dd,J=4.0,8.2Hz), 5.06(1H,d,J=14.1Hz),  
 5.08(2H,s), 5.22(1H,d,J=14.1Hz),  
 7.00(2H,d,J=8.4Hz), 7.22(1H,dd,J=4.8,7.7Hz),  
 7.25(2H,d,J=8.4Hz), 7.29(2H,d,J=8.4Hz),  
 7.67(2H,d,J=8.4Hz), 8.44(1H,dd,J=1.9,7.7Hz),  
 8.61(1H,dd,J=1.9,4.8Hz), 9.02(1H,s)

IR(KBr);ν(cm<sup>-1</sup>) 1750,1700,1660,1160

【0167】

(実施例 8)

3-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアソリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステル (XXXXIV)の合成法

A.1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルの合成法

実施例 6・A と同様の方法により、実施例 1・A で得た 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン及び 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[3,2-d]-3,1-オキサジンの混合物とブromo酢酸 ter-ブチルエステルを反応させ、目的とする 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルを得た。]

【0168】

B.2-(N-ter-ブトキシカルボニルメチル)アミノニコチン酸アミドの合成法

1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸 ter-ブチルエステル (8.0g,28.8mol)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(50ml)に濃アンモニア水(13.7ml)を氷冷下にて滴下し、さらに 3 時間攪拌した。

[0166]

400 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS );δ (ppm ) 3.22 (1 H,dd,J=8.2,14.1 Hz ), 3.37 (1 H,dd,J=4.0,14.1 Hz ), 4.47 (1 H,dd,J=4.0,8.2 Hz ), 5.06 (1 H,d,J=14.1 Hz ), 5.08 (2 H,s ), 5.22(1 H,d,J=14.1 Hz ), 7.00 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 7.22 (1 H,dd,J=4.8,7.7 Hz ), 7.25 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 7.29 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 7.67 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 8.44 (1 H,dd,J=1.9,7.7 Hz ), 8.61 (1 H,dd,J=1.9,4.8 Hz ),9.02 (1 H,s )

IR (KBr );ν (cm<sup>-1</sup> ) 1750, 1700, 1660 and 1160

[0167]

(Working Example 8 )

3 - (4 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4-tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid ter-butyl ester (XXXXIV )

A.1, 2- dihydro-2, 4- di oxo pyrido [2 and 3 -d ] - 3 and 1 -oxazine -1- acetic acid ter-butyl ester synthetic method

1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido where it acquires with Working Example 1 \* A with method which is similar to Working Example 6 \* A, [2 and 3 -d ] - 3 and 1 -oxazine and 1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido [3 and 2 -d ] - 1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido where 3 and 1 -oxazine reacting, designates mixture and bromoacetic acid ter-butyl ester as objective [2 and 3 -d ] - it acquired 3 and 1 -oxazine -1- acetic acid ter-butyl ester. ]

[0168]

synthetic method of B. 2- (N- ter-butoxy carbonyl methyl ) amino nicotinic acid amide

1 and 2 -dihydro-2, 4- di oxo pyrido [2 and 3 -d ] - 3 and 1 -oxazine -1- acetic acid ter-butyl ester in N, N- dimethylformamide solution (50 ml ) of (8.0 g,28.8 mol ) it dripped concentrated ammonia water (13.7 ml ) with under ice cooling , furthermore 3 hours agitated.

反応液に 1N 塩酸を加え pH8 とした後析出した沈殿をろ取し、目的とする 2-(N-ter-ブトキシカルボニルメチル)アミノニコチン酸アミド(桃色粉末,6.1g,84%)を得た。

## 【0169】

C.2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルの合成法

実施例 1・ C と同様の方法により、2-(N-ter-ブトキシカルボニルメチル)アミノニコチン酸アミド(6.0g,24.0mmol)と 1,1'-カルボニルジイミダゾール(7.8g,48.0mmol)を反応させ、目的とする 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルを得た。

## 【0170】

D.3-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルの合成法

実施例 1・ D と同様の方法により、2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルと 4-ニトロベンジルブロミドを反応させ、目的とする 3-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルを得た。

## 【0171】

E.3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルの合成法

実施例 1・ E と同様の方法により、3-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルを 10%パラジウム-炭素を用いて還元し、目的とする 3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルを得た。

## 【0172】

F.3-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルの合成法

After making pH 8, including 1 Nhydrochloric acid precipitation which was precipitated was filtered in reaction mixture, 2 it makes objective - (N- ter-butoxy carbonyl methyl ) amino nicotinic acid amide (peach color powder,6.1g,84% ) was acquired.

## 【0169】

synthetic method of C.2, 4- di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid ter-butyl ester

2 - (N- ter-butoxy carbonyl methyl ) amino nicotinic acid amide (6.0 g,24.0 mmol ) with 1, 1' -carbonyl diimidazole 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido wherereacting, it designates (7.8 g,48.0 mmol ) as objective it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid ter-butyl ester with method which is similar to Working Example 1 \* C.

## 【0170】

D. 3- (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid ter-butyl ester

2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid ter-butyl ester 4 -nitrobenzyl bromide reacting, 3 it makes objective -(4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid ter-butyl ester with method which issimilar to Working Example 1 \* D.

## 【0171】

E. 3- (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid ter-butyl ester

With method which is similar to Working Example 1 \* E, 3 - (4 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid ter-butyl ester was reduced making use of 10% palladium-carbon, 3 it makes objective- (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid ter-butyl ester was acquired.

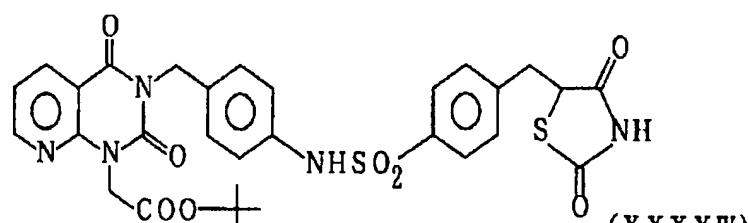
## 【0172】

F. 3- (4 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid ter-butyl ester

実施例 6・E と同様の方法により、3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステルと 4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホニルクロライドを反応させ、目的とする 3-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 ter-ブチルエステル(XXXXIV)を得た。

この物の NMR 及び IR データは下記式の構造 (XXXXIV) を支持する。

【0173】



【化 48】

3 - (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid ter-butyl ester and 4 - 3 reacting, it designates[(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzene sulfonyl chloride as objective - (4 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid ter-butyl ester (XXXXIV ) with method which is similar to Working Example 6 \* E.

nmr and IR data of this ones support structure (XXXXIV ) of below-mentioned formula.

【0173】

(XXXXIV)  
[Chemical Formula 48]

【0174】

400MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,TMS); $\delta$ (ppm) 1.49(9H,s), 3.09(1H,dd,J=4.7,14.2Hz), 3.51(1H,dd,J=4.7,14.2Hz), 4.57(1H,dd,J=4.7,4.7Hz), 4.91(1H,d,J=14.2Hz), 5.01(1H,d,J=16.8Hz), 5.08(1H,d,J=16.8Hz), 5.43(1H,d,J=14.2Hz), 6.42(1H,s), 6.86(2H,d,J=8.4Hz), 7.18(2H,d,J=8.4Hz), 7.26(1H,dd,J=4.8,7.9Hz), 7.29(2H,d,J=8.4Hz), 7.54(2H,d,J=8.4Hz), 8.51(1H,dd,J=1.8,7.9Hz), 8.63(1H,dd,J=1.8,4.8Hz)

IR(CHCl<sub>3</sub>); $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) 1740,1710,1660,1160

【0175】

(実施例 9)

3-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 エチルエステル(XXXXV)の合成法

A.2-(N-エトキシカルボニルメチル)アミノ-N'-(3-ニトロベンジル)ニコチン酸アミドの合成法

【0174】

400 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, TMS ); $\delta$ (ppm) 1.49 (9 H,s ), 3.09 (1 H,dd,J=4.7,14.2 Hz ), 3.51 (1 H,dd,J=4.7,14.2 Hz ), 4.57 (1 H,dd,J=4.7,4.7 Hz ), 4.91 (1 H,d,J=14.2 Hz ), 5.01(1 H,d,J=16.8 Hz ), 5.08 (1 H,d,J=16.8 Hz ), 5.43 (1 H,d,J=14.2 Hz ), 6.42 (1 H,s ), 6.86 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 7.18 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 7.26 (1 H,dd,J=4.8,7.9 Hz ), 7.29 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 7.54 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 8.51 (1 H,dd,J=1.8,7.9 Hz ), 8.63 (1 H,dd,J=1.8,4.8 Hz )

IR (CHCl<sub>3</sub> ); $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) 1740, 1710, 1660 and 1160

【0175】

(Working Example 9 )

3 - (3 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester (XXXXV )

synthetic method of A. 2- (N- ethoxy carbonyl methyl ) amino-N' - (3 -nitrobenzyl ) nicotinic acid amide

## 合成法

実施例 6・ B と同様の方法により、実施例 6・ A で得られた 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサジン-1-酢酸 エチルエステルと 3-ニトロベンジルアミン・ 塩酸塩を反応させ、目的とする 2-(N-エトキシカルボニルメチル)アミノ-N'-(3-ニトロベンジル)ニコチン酸アミドを得た。

【0176】

B. 3-(3-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステルの合成法 実施例 6・ C と同様の方法により、2-(N-エトキシカルボニルメチル)アミノ-N'-(3-ニトロベンジル)ニコチン酸アミドと 1,1'-カルボニルジイミダゾールを反応させ、目的とする 3-(3-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステルを得た。

【0177】

C. 3-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステルの合成法 実施例 6・ D と同様の方法により、3-(3-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステル(1.1g, 2.8mmol)を還元し、目的とする 3-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステルを得た。

【0178】

D. 3-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステルの合成法

実施例 6・ E と同様の方法により、3-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステルと 4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンクロライドを反応させ、目的とする 3-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸エチルエステル(XXXXV)を得た。

この物の NMR データは下記式の構造(XXXXV)を支持する。

1 and 2-dihydro-2, 4- di oxo pyrido where it acquires with Working Example 6 \* A with method which is similar to Working Example 6 \* B, [2 and 3 -d ] - 3 and 1 -oxazine -1-ethylacetate ester and 3 -nitrobenzyl 2 reacting, it designates amine \*acetate as objective - it acquired (N- ethoxy carbonyl methyl ) amino-N'-( 3 -nitrobenzyl ) nicotinic acid amide.

【0176】

2 - (N- ethoxy carbonyl methyl ) amino-N'-( 3 -nitrobenzyl ) nicotinic acid amide and 1, 1' -carbonyl diimidazole reacting, 3 it makes objective - (3 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -1-ethylacetate ester B. 3- (3 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido with method which is similar to synthetic method Working Example 6 \* C of the [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester.

【0177】

3 - (3 -nitrobenzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester (1.1 g, 2.8 mmol ) was reduced C. 3- (3 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido with method which is similar to synthetic method Working Example 6 \* D of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester, 3 it makes objective - (3 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester was acquired.

【0178】

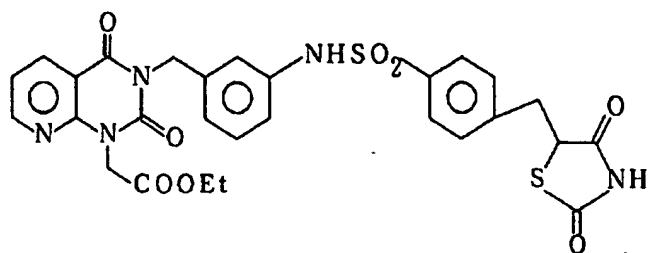
D. 3- (3 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester

3 - (3 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester and 4 - 3 reacting, it designates [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzene sulfonyl chloride as objective - (3 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -1-ethylacetate ester (XXXXV ) with method which is similar to Working Example 6 \* E.

nmr data of this ones supports structure (XXXXV ) of below-mentioned formula.

【0179】

【0179】



【化 49】

(XXXXV)

[Chemical Formula 49]

【0180】

【0180】

60MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,TMS); δ (ppm)  
 1.26(3H,t,J=7Hz), 3.30(2H,d,J=6Hz),  
 4.23(2H,q,J=7Hz), 4.54(1H,t,J=6Hz), 5.09(2H,s),  
 5.14(2H,s), 6.90-8.70(11H,ArH)

60 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, TMS );;de (ppm ) 1.26 (3 H,t,J=7 Hz ),  
 3.30 (2 H,d,J=6 Hz ), 4.23 (2 H,q,J=7 Hz ), 4.54 (1 H,t,J=6  
 Hz ), 5.09 (2 H,s ), 5.14(2 H,s ), 6.90 - 8.70 (11 H,ArH )

【0181】

【0181】

(実施例 10)

(Working Example 10 )

3-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸(XXXXVI)の合成法

3 - (3 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4-tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid (XXXXVI )

実施例 7 と同様の方法により、実施例 9・D で得た 3-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸 エチルエステルを加水分解し、目的とする 3-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-1-酢酸(XXXXVI)を得た。

3 it acquires with Working Example 9 \* D with method which is similar to the Working Example 7, - (3 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- ethylacetate ester hydrolysis was done, 3 it makes objective - (3 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -1- acetic acid (XXXXVI ) was acquired.

この物の NMR 及び IR データは下記式の構造 (XXXXVI) を支持する。

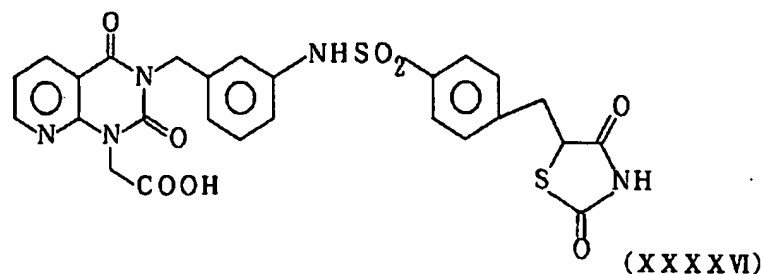
nmr and IR data of this ones support structure (XXXXVI ) of below-mentioned formula.

【0182】

【0182】

【化 50】

[Chemical Formula 50]



[0183]

400MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS); δ (ppm)  
 3.19(1H,dd,J=8.4,14.1Hz),  
 3.38(1H,dd,J=4.0,14.1Hz),  
 4.46(1H,dd,J=4.0,8.4Hz), 5.12(2H,d,J=16.6Hz),  
 5.13(2H,d,J=16.6Hz), 7.00(1H,s),  
 7.10~7.18(3H,m), 7.23(1H,dd,J=4.8,7.8Hz),  
 7.25(2H,d,J=8.4Hz), 7.69(2H,d,J=8.4Hz),  
 8.20(1H,s), 8.44(1H,dd,J=1.8,7.8Hz),  
 8.62(1H,dd,J=1.8,4.8Hz)

IR(KBr);ν(cm<sup>-1</sup>) 1750,1700,1670,1160

[0184]

(実施例 11)

1-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(XXXXVII)の合成法

実施例 6・Eの方法により、実施例 1・Eで得た 1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルと 4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンクロライドを反応させ、目的とする 1-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル(XXXXVII)を得た。

この物の NMR 及び IR データは下記式の構造(XXXXVII)を支持する。

[0185]

[化 51]

[0183]

400 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS );;δ (ppm ) 3.19 (1 H,dd,J=8.4,14.1 Hz ), 3.38 (1 H,dd,J=4.0,14.1 Hz ), 4.46 (1 H,dd,J=4.0,8.4 Hz ), 5.12 (2 H,d,J=16.6 Hz ), 5.13 (2 H,d,J=16.6 Hz ), 7.00(1 H,s ), 7.10 - 7.18 (3 H,m ), 7.23 (1 H,dd,J=4.8,7.8 Hz ), 7.25 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 7.69 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 8.20 (1 H,s ), 8.44 (1 H,dd,J=1.8,7.8 Hz ), 8.62(1 H,dd,J=1.8,4.8 Hz )

IR (KBr );;ν (cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700, 1670 and 1160

[0184]

(Working Example 11 )

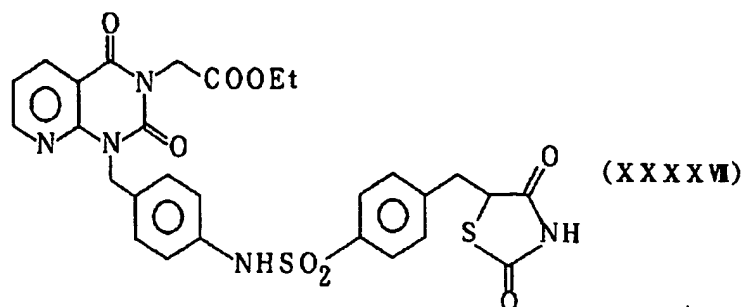
1 - (4 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (XXXXVII )

With method of Working Example 6 \* E, 1 it acquires with Working Example 1 \* E - (4 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester and 4 - 1 reacting, it designates [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzene sulfonyl chloride as objective - (4 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (XXXXVII ).

nmr and IR data of this ones support structure (XXXXVII ) ofbelow-mentioned formula.

[0185]

[Chemical Formula 51]



## 【0186】

400MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,TMS);  $\delta$  (ppm)  
 1.29(3H,t,J=7.1Hz), 3.16(1H,dd,J=4.2,13.9Hz),  
 3.46(1H,dd,J=5.5,13.9Hz), 4.24(2H,q,J=7.1Hz),  
 4.56(1H,dd,J=4.2,5.5Hz), 4.85(2H,s),  
 5.23(1H,d,J=14.7Hz), 5.75(1H,d,J=14.7Hz),  
 6.48(1H,s), 6.87(2H,d,J=8.4Hz),  
 7.21(2H,d,J=8.4Hz), 7.25(2H,d,J=8.4Hz),  
 7.29(1H,dd,J=4.8,7.7Hz), 7.58(2H,d,J=8.4Hz),  
 8.51(1H,dd,J=1.8,7.7Hz),  
 8.71(1H,dd,J=1.8,4.8Hz)

IR(CHCl<sub>3</sub>);v(cm<sup>-1</sup>) 1760,1710,1670,1160

## 【0187】

## (実施例 12)

1-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸(XXXXVIII)の合成法

実施例 7 と同様の方法により、実施例 11 で得た 1-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを 2N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて加水分解し、目的とする 1-(4-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸(XXXXVIII)を得た。

この物の NMR 及び IR データは下記式の構造(XXXXVIII)を支持する。

## 【0188】

## 【化 52】

## 【0186】

400 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, TMS ); $\delta$  (ppm ) 1.29 (3 H,t,J=7.1 Hz ), 3.16 (1 H,dd,J=4.2,13.9 Hz ), 3.46 (1 H,dd,J=5.5,13.9 Hz ), 4.24 (2 H,q,J=7.1 Hz ), 4.56 (1 H,dd,J=4.2,5.5 Hz ), 4.85(2 H,s ), 5.23 (1 H,d,J=14.7 Hz ), 5.75 (1 H,d,J=14.7 Hz ), 6.48 (1 H,s ), 6.87 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 7.21 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 7.25 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 7.29 (1 H,dd,J=4.8,7.7 Hz ),7.58 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 8.51 (1 H,dd,J=1.8,7.7 Hz ), 8.71 (1 H,dd,J=1.8,4.8 Hz )

IR (CHCl<sub>3</sub> ); $\nu$  (cm<sup>-1</sup> ) 1760, 1710, 1670 and 1160

## 【0187】

## (Working Example 12 )

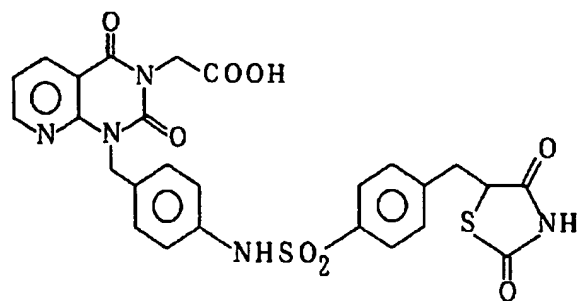
1 - ( 4 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- acetic acid (XXXXVIII )

1 it acquires with Working Example 11 with method which is similar to the Working Example 7, - ( 4 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester hydrolysis was done making use of 2 N sodium hydroxide water solutions, 1 it makes objective - ( 4 - { 4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- acetic acid (XXXXVIII ) was acquired.

nmr and IR data of this ones support structure (XXXXVIII ) of below-mentioned formula.

## 【0188】

## 【Chemical Formula 52】



(XXXXVIII)

## 【0189】

400MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS); δ (ppm)  
 3.18(1H,dd,J=8.8,14.1Hz),  
 3.42(1H,dd,J=4.0,14.1Hz),  
 4.46(1H,dd,J=4.0,8.8Hz), 4.78(2H,s),  
 5.40(1H,d,J=14.5Hz), 5.51(1H,d,J=14.5Hz),  
 7.04(2H,d,J=8.6Hz), 7.23(1H,dd,J=4.8,7.9Hz),  
 7.25(2H,d,J=8.4Hz), 7.29(2H,d,J=8.6Hz),  
 7.69(2H,d,J=8.4Hz), 8.45(1H,dd,J=2.0,7.9Hz),  
 8.65(1H,dd,J=2.0,4.8Hz)

IR(KBr);ν(cm<sup>-1</sup>) 1750,1700,1670,1160

## 【0190】

(実施例 13)

1-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル (XXXXIX)の合成法

実施例 6・Eと同様の方法により、実施例 2・B で得た 1-(3-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルと 4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンクロライドを反応させ、目的とする 1-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステル (XXXXIX)を得た。

この物の NMR 及び IR データは下記式の構造 (XXXXIX)を支持する。

## 【0191】

## 【化 53】

## 【0189】

400 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS );;de (ppm ) 3.18 (1 H,dd,J=8.8,14.1 Hz ), 3.42 (1 H,dd,J=4.0,14.1 Hz ), 4.46 (1 H,dd,J=4.0,8.8 Hz ), 4.78 (2 H,s ), 5.40 (1 H,d,J=14.5 Hz ), 5.51(1 H,d,J=14.5 Hz ), 7.04 (2 H,d,J=8.6 Hz ), 7.23 (1 H,dd,J=4.8,7.9 Hz ), 7.25 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 7.29 (2 H,d,J=8.6 Hz ), 7.69 (2 H,d,J=8.4 Hz ), 8.45 (1 H,dd,J=2.0,7.9 Hz ), 8.65 (1 H,dd,J=2.0,4.8 Hz )

IR (KBr );;nu (cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700, 1670 and 1160

## 【0190】

(Working Example 13 )

1 - (3 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4-tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (XXXXIX )

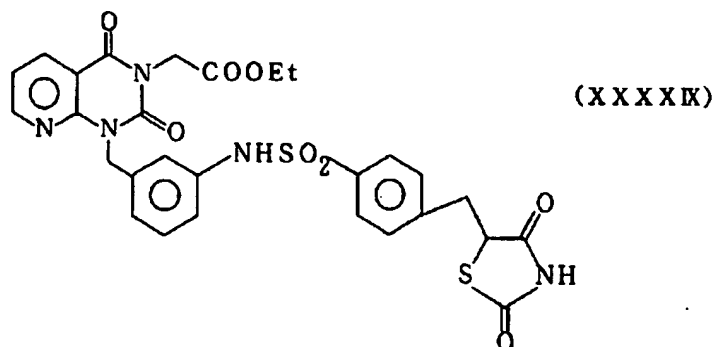
1 it acquires with Working Example 2 \* B with method which is similar to the Working Example 6 \* E, - (3 -amino benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester and 4 - 1 reacting, itdesignates [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzene sulfonyl chloride as objective - (3 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido it acquired[2 and 3 -d ] pyrimidine-3- ethylacetate ester (XXXXIX ).

nmr and IR data of this ones support structure (XXXXIX ) ofbelow-mentioned formula.

## 【0191】

[Chemical Formula 53]





【0192】

60MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,TMS);  $\delta$  (ppm)  
 1.27(3H,t,J=7Hz), 3.30(2H,d,J=6Hz),  
 4.23(2H,q,J=7Hz), 4.53(1H,t,J=6Hz), 4.82(2H,s),  
 5.46(2H,s), 6.95~8.75(11H,ArH), 9.00(1H,brs)

IR(CHCl<sub>3</sub>); $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) 1760,1710,1670,1160

【0193】

(実施例 14)

1-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸(XXXXXX)の合成法

実施例 7 と同様の方法により、実施例 13 で得た 1-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 エチルエステルを 2N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて加水分解し、目的とする 1-(3-{4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド}ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3-酢酸 (XXXXXX)を得た。

この物の NMR 及び IR データは下記式の構造 (XXXXXX)を支持する。

【0194】

【化 54】

【0192】

60 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, TMS ); $\delta$  (ppm ) 1.27 (3 H,t,J=7 Hz ),  
 3.30 (2 H,d,J=6 Hz ), 4.23 (2 H,q,J=7 Hz ), 4.53 (1 H,t,J=6  
 Hz ), 4.82 (2 H,s ), 5.46(2 H,s ), 6.95 - 8.75 (11 H,ArH ), 9.00  
 (1 H,brs )

IR (CHC l<sub>3</sub> ); $\nu$  (cm<sup>-1</sup> ) 1760, 1710, 1670 and 1160

【0193】

(Working Example 14 )

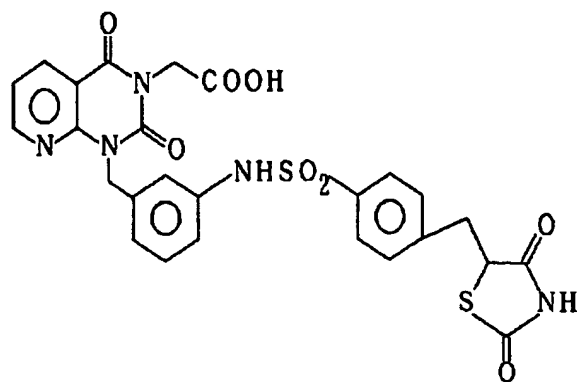
1 - (3 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl ) methyl ]  
 benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di oxo-1,2,3, 4-  
 tetrahydro pyrido synthetic method of [2 and 3 -d ]  
 pyrimidine-3- acetic acid (XXXXXX )

1 it acquires with Working Example 13 with method which is  
 similar to the Working Example 7, - (3 - {4 - [(2 and 4 -di oxo  
 thiazolidine-5-yl ) methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2  
 and 4 -di oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ]  
 pyrimidine-3- ethylacetate ester hydrolysis was done  
 makinguse of 2 Nsodium hydroxide water solutions, 1 it  
 makes objective - (3 - {4 - [(2 and 4 -di oxo thiazolidine-5-yl )  
 methyl ] benzenesulfonamide } benzyl ) - 2 and 4 -di  
 oxo-1,2,3, 4- tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine-3-  
 acetic acid (XXXXXX ) was acquired.

nmr and IR data of this ones support structure (XXXXXX )  
 ofbelow-mentioned formula.

【0194】

【Chemical Formula 54】



(XXXXX)

## 【0195】

400MHzNMR(CDCl<sub>3</sub>,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS); δ (ppm)  
 3.13(1H,dd,J=9.3,14.1Hz),  
 3.45(1H,dd,J=3.8,14.1Hz),  
 4.45(1H,dd,J=3.8,9.3Hz), 4.79(2H,s), 5.46(2H,s),  
 7.01~7.16(4H,m), 7.22(2H,d,J=8.6Hz),  
 7.23(1H,dd,J=4.8,7.9Hz), 7.68(2H,d,J=8.6Hz),  
 8.46(1H,dd,J=2.0,7.9Hz),  
 8.64(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 8.92(1H,s),  
 11.33(1H,brs)

IR(CHCl<sub>3</sub>);ν(cm<sup>-1</sup>) 1750,1700,1660,1160

## 【0196】

(試験例)次に、本発明のピリドピリミジン誘導体の有効性を示す薬理試験の結果について説明する。

また、本試験例に例示しない本発明のピリドピリミジン誘導体についても同様の効果が認められた。

## 【0197】

## (1)血糖降下作用

実験には、13~20週齢のKK/Ta Jcl 雄性マウスを1群4~5匹として用いた。

試験開始3日前に眼窩静脈叢よりヘパリン採血(30μl)し、グルコースオキシダーゼ法にて血糖値を求めた。

血糖値が350~400mg/dl以上の個体を選び、各群の平均血糖値が等しくなるように群分けした。

各マウスは個別ケージに入れ、本発明のピリドピリミジン誘導体を100mg/kgの用量で1日2回経口投与した。

4日目投与3時間後に採血を行い、溶媒対照群の血糖値を100として、これに対する血糖

## [0195]

400 MHz nmr (CD Cl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS );;de (ppm ) 3.13 (1 H,dd,J=9.3,14.1 Hz ), 3.45 (1 H,dd,J=3.8,14.1 Hz ), 4.45 (1 H,dd,J=3.8,9.3 Hz ), 4.79 (2 H,s ), 5.46 (2 H,s ), 7.01- 7.16 (4 H,m ), 7.22 (2 H,d,J=8.6 Hz ), 7.23 (1 H,dd,J=4.8,7.9 Hz ), 7.68 (2 H,d,J=8.6 Hz ), 8.46 (1 H,dd,J=2.0,7.9 Hz ), 8.64 (1 H,dd,J=2.0,4.8 Hz ), 8.92 (1 H,s ), 11.33(1 H,brs )

IR (CHCl<sub>3</sub> );;nu (cm<sup>-1</sup>) 1750, 1700, 1660 and 1160

## [0196]

(Test Example ) Next, you explain concerning result of pharmacological test which shows effectiveness of pyrido pyrimidine derivative of this invention.

In addition, it could recognize similar effect concerning pyrido pyrimidine derivative of this invention which is not illustrated to this experimental example.

## [0197]

## (1) blood glucose lowering action

It used KK/Ta Jclmale mouse of 13 - 20 weeks old to experiment , as 1 set 4~5 animals.

Before test start 3 days heparin blood drawing (30;mu l ) it did from orbital venous plexus, sought blood glucose level with glucose oxidase method .

blood glucose level chose solid of 350 - 400 mg/dl or more, in order for even blood glucose level of each group to become equal, group divided.

You inserted each mouse in individual cage, twice per day oral dosage did the pyrido pyrimidine derivative of this invention with dose of 100 mg/kg.

blood drawing was done 4 th day dosage 3 hours later, blood glucose sinkerate (It shows in below-mentioned

群の血糖値を 100 として、これに対する血糖降下率(下記数 1 に示す)を求めた。

結果を表 1 に示す。

【0198】

$$\text{血糖降下率 (\%)} = \frac{\text{非処置糖尿病群の血糖値 (平均値)} - \text{検体または対照薬剤投与群の血糖値 (平均値)}}{\text{非処置糖尿病群の血糖値 (平均値)}} \times 100 \quad (\text{数 1})$$

【数 1】

【0199】

(2)アルドースリダクターゼ阻害活性(ARI 活性)

5 週齢の Wistar 系雄性ラットをエーテル麻酔下に致死し、直ちに水晶体を摘出した。

水晶体からハイマン(Hayman)らの方法[ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J.Biol.Chem.), 240, 877-882, 1965 年]に準じアルドースリダクターゼを調整した。

アルドースリダクターゼ活性の測定はデュフラン(Dufrane)らの方法[バイオケミカル メディシン(Biochem.med.), 32, 99-105, 1984 年]により行った。

即ち 100mM 硫酸リチウム、0.03mM NADPH(還元型ニコチンアミドアデニン ジヌクレオチド ホスフェート)及び基質として 0.1mM DL-グリセロアルデヒドを含むように調整した 135mM ナトリウム-カリウム-リン酸緩衝液(pH7.0)400μl に上記アルドースリダクターゼ 50μl および各種濃度の本発明のピリドピリミジン誘導体(エタノールに溶解)50μl を加え、30 deg C にて 30 分間反応させた。

【0200】

次に、0.5N 塩酸 0.15ml を加えて反応を停止させ、10mM イミダゾールを含む 6N 水酸化ナトリウム 0.5ml を添加することにより、前記反応によって生じた NADP(ニコチンアミド アデニン ジヌクレオチド ホスフェート)を蛍光物質に変換して、60 分後にその蛍光強度を測定した。

glucose sinkingrate (It shows in below-mentioned Mathematical Formula 1. ) for this with blood glucose level of solvent control group as 100, was sought.

Result is shown in Table 1.

[0198]

[Mathematical Formula 1]

[0199]

(2) aldose reductase inhibitory activity (ARIactivity)

Wistar male rat of 5 weeks old lethal was done under ether anesthetic, the lens avulsion was at once done.

aldose reductase was adjusted high man (Hayman ) and others according to method [journal of biological chemistry (Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3 ). ), 240,877 - 882, 1 965 years] from lens.

It measured aldose reductase activity デュフラン (Dufrane ) and others with method [biochemical medicine (Biochem.med. ), 32, 99 - 105, 1 984 years].

Namely as included 0.1 mM DL-glycero aldehyde 100 mM lithium sulfate, 0.03 mM NADPH (reducing type nicotinamide adenine dinucleotide phosphate ) and as substrate, 135 mM sodium-potassium-phosphate buffer which were adjusted (pH 7.0 ) 30 min it reacted to 400;μl with 30 deg C pyrido pyrimidine derivative of this invention of above-mentioned aldose reductase 50 ;μl and various density (It melts in ethanol ) including 50;μl.

[0200]

Next, stopping reaction including 0.5 Nhydrochloric acid 0.1 5 ml, converting NADP (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate )which it occurs with aforementioned reaction by adding 6 Nsodium hydroxide 0.5 ml whichinclude 10 mM imidazole, to phosphor, it measured fluorescence intensity 60 min later.

蛍光強度は、室温で MTP-100F コロナマイクロプレートリーダー(コロナ電気株式会社)をもちいて励起波長 360nm, 蛍光波長 460nm の条件で測定した。

また、検体を加える代わりにエタノールを加える以外は上記と同様に反応させて測定した蛍光強度をコントロール値とした。

検体のアルドースリダクターゼ阻害活性は、蛍光強度の減少よりアルドースリダクターゼ活性を 50%阻害するのに必要な濃度(50%阻害濃度;IC<sub>50</sub>)として求めた。

結果を表 1 に示す。

【0201】

表 1 血糖降下率及び A R I 活性

被験薬物	血糖降下率 (%)	A R I 活性 I C <sub>50</sub> (M)
X X X I V	5 4	$8.1 \times 10^{-6}$
X X X V	3 8	$4.4 \times 10^{-6}$
X X X V I	3 2	$1.7 \times 10^{-6}$
X X X X I	3 3	$6.6 \times 10^{-8}$
X X X X I I I	2 8	$4.0 \times 10^{-8}$
X X X X I V	2 2	$2.1 \times 10^{-6}$
X X X X V I	1 7	$2.3 \times 10^{-7}$
X X X X V I I	1 2	$4.1 \times 10^{-6}$
X X X X V I I I	2 6	$4.8 \times 10^{-8}$
X X X X X	2 0	$1.8 \times 10^{-7}$

【表 1】

【0202】

(急性毒性)ICR 系雄性マウス(5 週命)を用いて、経口投与による急性毒性試験を行った。

本発明のピリドピリミジン誘導体の LD<sub>50</sub> 値はいずれも 300mg/kg 以上であり、高い安全性が確認された。

【0203】

【発明の効果】

本発明の一般式(I)で表される新規なピリドピリミジン誘導体は、血糖降下作用及び A R 阻害作用を併せ持ち、それを含有する医薬組成

With room temperature it measured fluorescence intensity, with condition of excitation wavelength 360 nm, fluorescence wavelength 460 nm making use of MT P-100Fcorona microplate leader (corona electricity KK ).

In addition, other than adding ethanol instead of adding test agent reacting in same way as description above, it designated fluorescence intensity which it measured as control value.

It sought aldose reductase inhibitory activity of test agent, concentration which is necessary in order 50% inhibition to do aldose reductase activity (50% inhibition concentration; IC<sub>50</sub>) as from decrease of fluorescence intensity.

Result is shown in Table 1.

[0201]

[Table 1]

[0202]

Making use of (acute toxicity) ICR male mouse (5 week life), acute toxicity test was done with the oral dosage .

LD<sub>50</sub> value of pyrido pyrimidine derivative of this invention was verified in each case with 300 mg/kg or more , high safety.

[0203]

[Effects of the Invention]

As for novel pyrido pyrimidine derivative which is displayed with General Formula (I) of this invention, as for medicine composition which contains that with blood glucose lowering

## 【0202】

(急性毒性)ICR 系雄性マウス(5 週命)を用いて、経口投与による急性毒性試験を行った。

本発明のピリドピリミジン誘導体の LD<sub>50</sub> 値はいずれも 300mg/kg 以上であり、高い安全性が確認された。

## 【0203】

## 【発明の効果】

本発明の一般式(I)で表される新規なピリドピリミジン誘導体は、血糖降下作用及び AR 阻害作用を併せ持ち、それを含有する医薬組成物は、例えば白内障、神経症、網膜症、腎障害等の糖尿病における各種合併症の予防及び治療的処置のための薬剤として有効である。

## [0202]

Making use of (acute toxicity ) ICR male mouse (5 week life), acute toxicity test was done with the oral dosage .

LD<sub>50</sub> value of pyrido pyrimidine derivative of this invention was verified in each case with 300 mg/kg or more , high safety.

## [0203]

## [Effects of the Invention]

As for novel pyrido pyrimidine derivative which is displayed with General Formula (I ) of this invention, as for medicine composition which contains that with blood glucose lowering action and the AR inhibition, it is effective as prevention of various accompanying disease in for example cataracts, neurologic disease、retinopathy、kidney disorder or other diabetes and drug for therapeutic disposal.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**